

Aus der Medizinischen Poliklinik der
Universität München

Vorstand :Prof. Dr. med. N. Zöllner

Die Behandlung der chronischen Polyarthrititis mit
Thymopentin (TP-5), einer synthetischen
thymopoetinähnlichen Substanz

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Serban Nestor

aus
Bukarest

1988



Aus der Medizinischen Poliklinik der
Universität München

Vorstand : Prof. Dr. med. N. Zöllner

Die Behandlung der chronischen Polyarthrititis mit
Thymopentin (TP-5), einer synthetischen
thymopoetinähnlichen Substanz

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Serban Nestor

aus

Bukarest

1968



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Schattenkirchner

Mitberichterstatter: Prof. Dr. N. Zöllner

Mitbetreuung durch
den promovierten

Dr. med. Kraus

Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der 23.06.1988

mündlichen Prüfung: -----

D A N K

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. Manfred Schattenkirchner für die Überlassung des Themas sowie für seine persönliche Unterstützung in jeder Phase meiner Arbeit.

Bei Herrn Professor Dr. N. Zöllner möchte ich mich für die Erlaubnis, mit den Patienten der Medizinischen Poliklinik arbeiten zu dürfen, bedanken.

Frau Dr. K. John und Herrn Dr. S. John danke ich für wertvolle Ratschläge bei der Redaktion dieser Arbeit.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1 Einleitung	1
1.1 Chronische Polyarthrititis - Allgemeine Daten	1
1.1.1 Definition	1
1.1.2 Historische Aspekte	1
1.1.3 Epidemiologie	2
1.1.4 Ätiopathogenese	2
1.1.5 Diagnostik	4
1.1.5.1 Klinische Daten	4
1.1.5.1.1 Artikuläre Symptome und Befunde	4
1.1.5.1.2 Periartikuläre Befunde	4
1.1.5.1.3 Extraartikuläre Befunde	5
1.1.5.1.4 Organmanifestationen	5
1.1.5.2 Laboruntersuchungen	6
1.1.5.3 Röntgendiagnostik	8
1.1.6 Differentialdiagnose	10
1.1.7 Prognose und Verlauf	10
1.1.8 Therapie	11
1.1.8.1 Symptomatische Therapie	11
1.1.8.1.1 Kortikosteroide	11

1.1.8.1.2	Nichtsteroidale Antirheumatika bzw. Antiphlogistika (NSA)	11
1.1.8.2	Basistherapie	12
1.1.8.3	Immunmodulatoren	13
1.2	Die Bedeutung des nativen und synthetischen Thymushormones ..	15
1.2.1	Die Immunmodulation als Behand- lungsprinzip bei der c.P.	15
1.2.2	Thymopoetin	16
1.2.2.1	Definition	16
1.2.2.2	Entdeckung	16
1.2.3	Thymopentin	17
1.2.3.1	Definition	17
1.2.3.2	Entdeckung; chemische Struktur	17
1.2.4	Biologische Wirkung	17
1.2.4.1	In-vitro und In-vivo-Eigen- schaften	17
1.2.4.2	Toxikologie	18
1.2.4.3	Teratologie, Karzinom-Rate	19
1.2.5	Bisherige klinische Beobachtungen über die Anwendung von Thymo- pentin (TP-5) bei Krankheiten mit einer Beteiligung des Immunsystems	20
1.2.5.1	Thymopentin bei der SCID (Severe Combined Immunodeficiency)	20
1.2.5.2	Thymopentin beim Herpes Simplex	21

1.2.5.3	Thymopentin bei AIDS	21
1.2.5.4	Thymopentin als Adjuvans bei der Hepatitis-B-Impfung	22
1.2.5.5	Thymopentin bei der chronischen Polyarthritits	22
1.2.5.5.1	Nebenwirkungen bei c.P.-Patienten, die mit TP-5 behandelt wurden	23
2	Eigene Untersuchungen	24
2.1	Patienten und Methoden	24
2.2	Aufnahmekriterien	24
2.3	Angewendete Präparate und Art der Verabreichung	26
2.4	Beobachtungsmethoden des klinischen Verlaufes	26
2.5	Laborchemische Methoden	29
2.6	Statistische Methoden	30
3	Ergebnisse	31
3.1	Gegenüberstellung der zwei Patientengruppen	31
3.2	Klinischer Verlauf bei den mit TP-5 behandelten Patienten	31
3.3	Klinischer Verlauf bei den mit Placebo behandelten Patienten	37
3.4	Zusammenfassung des klinischen Verlaufes	43
3.5	Statistische Auswertung	44

3.6	Nebenwirkungen	44
4	Diskussion	46
4.1	Problematik der Anwendung der Immunmodulatoren in der Behand- lung der c.P.	46
4.2	Problematik der Beurteilung des therapeutischen Wertes einer Behandlung bei der chronischen Polyarthrititis	47
4.3	Vergleich von Ergebnissen anderer Studien mit unseren Ergebnissen	47
5	Zusammenfassung	49
6	Literaturverzeichnis	50
7	Tabellen und Abbildungen	60

1 Einleitung

1.1 Chronische Polyarthrititis - Allgemeine Daten

1.1.1 Definition

Die chronische Polyarthrititis (c.P.) ist eine entzündliche Systemerkrankung des mesodermalen Gewebes mit vorwiegender Manifestation am Bewegungsapparat - vor allem der peripheren Gelenke, wobei die Synovitis * die initiale Manifestation der Krankheit darstellt.

1.1.2 Historische Aspekte

Gelenkerkrankungen wurden schon in der Antike beschrieben, so zum Beispiel von Hippokrates (12), der eine Polyarthrititis bei einem 35-jährigen Mann mit Beteiligung von Händen, Füßen, Ellenbogen und Hüften schildert. Soranus aus Ephesus beschreibt auch den Fall eines Patienten mit Morgensteifigkeit und "Gelenkkrümmungen" (83). Ob in diesen Fällen eine c.P. vorliegt, ist ungewiß, da die Beschreibungen auch Daten beinhalten, die auf eine Arthritis urica oder eine Arthritis psoriatica hinweisen (37).

Archäologische Untersuchungen an Menschen, die vor 1800 a.C. gelebt haben, zeigten eine eindeutige Knochenankylose der LWS sowie eine Verknöcherung des Sakroiliakalgelenks (70). Proliferatives Weichteilgewebe - charakteristisch für eine Synovitis - konnte dagegen nicht nachgewiesen werden, da ein derartiges Gewebe spurlos zerfällt (37).

Alfred Garrod beschreibt im Jahre 1858 das erste Mal die "rheumatoid arthritis" als nosologische Entität, getrennt von Gicht und rheumatischem Fieber. Seine Beschreibung enthält, mit wenigen Ausnahmen, die wichtigsten Merkmale der c.P., die auch heute noch gültig sind (5).

* Etymologisch richtiger wäre Synovialitis, da es sich um eine Entzündung der Synovialis handelt.



1.1.3 Epidemiologie

Die nach den Kriterien der American Rheumatism Association (ARA) diagnostizierte c.P. läßt sich in Westeuropa bei 0,6% der Männer und 1,7% der Frauen feststellen (6).

1.1.4 Ätiopathogenese

Die Ursache der c.P. ist unbekannt. Man vermutet, daß für die Entstehung der Krankheit mindestens zwei Faktoren zusammenwirken müssen (8).

Auf der einen Seite scheinen die c.P.-Patienten eine genetische Prädisposition zu haben. So läßt sich bei bis zu 70% aller seropositiven (Rheumafaktor positiv) Patienten das Histokompatibilitätsantigen (HLA) DR4 nachweisen (84). Der HLA-Komplex ist eine Region auf dem kurzen Arm des menschlichen Chromosoms Nr. 6. In dieser Region sind Gene lokalisiert, welche die wichtigsten Funktionen der Immunantwort steuern (9).

Auf der anderen Seite vermutet man einen exogenen auslösenden Faktor. Es könnte sich um eine mikrobielle oder virale Infektion handeln. Die Isolierung eines Krankheitserregers ist bis jetzt nicht gelungen. Bei 70% aller c.P.-Patienten konnte man jedoch einen Antikörper nachweisen (RAP = Rheumatoid Arthritis Precipitin), der gegen ein nukleäres Antigen gerichtet ist, welches in mit Epstein-Barr-Viren infizierten Zellen vorkommt (RANA = Rheumatoid Arthritis Associated Nuklear Antigen) (10). Bakterien (78), Mykoplasmen (60), Kollagen Typ II (54) und Proteoglykane (39) kommen ebenfalls als auslösende Faktoren in Frage.

Zusätzlich wurde von Fox et. al. (21) im peripheren Blut von c.P.-Patienten eine Verminderung von T-Suppressor-Zellen beschrieben.

Man vermutet, daß der auslösende Faktor bei genetisch disponierten Patienten eine pathologische Immunantwort im Synovialbereich auslöst. Es entsteht eine Entzündung, die sich zeitlich und räumlich nicht selbst limitieren kann (48).

In der Synovialflüssigkeit kommt es zu einer Aktivierung des Komplementsystems (69), sowie der Gerinnung (68) und Fibrinolyse (90). Die C5a Komplementfraktion (91) und die Leukotriene B₄ (26) wirken chemotaktisch und verursachen den Einstrom von polymorphkernigen Leukozyten. Diese Zellen phagozytieren Zellreste und Immunkomplexe (8). In diesem Prozeß werden proteolytische Enzyme und Prostaglandine sezerniert (8). Es entstehen freie Sauerstoffradikale (24).

5% - 10% der Entzündungszellen bestehen aus mononukleären Phagozyten (44). Um diese Zellen lagern sich zahlreiche T- und B-Lymphozyten an (55). Die zu Plasmazellen aktivierten B-Lymphozyten produzieren Autoantikörper. Es entstehen Immunkomplexe, die in der Synovialflüssigkeit, im Knorpel oder in den peripheren Gefäßen nachweisbar sind. Alle bis jetzt geschilderten Prozesse führen per se noch nicht zur Gelenkzerstörung.

Die Entzündungsmediatoren bewirken eine Stimulation von Synovialzellen, Endothelialzellen und wahrscheinlich Fibroblasten (40). Das führt zu einer Hypertrophie und einem invasiven Wachstum der Synovialis, die sich in den Pannus umwandelt. Die Pannuszellen sezernieren Proteinasen, Kollagenasen und Elastasen (36). Die Kollagenfragmente wirken stark chemotaktisch und verursachen den Einstrom von weiteren mononukleären Phagozyten (8). Die Osteoklasten, die durch Prostaglandine oder Mediatoren von mononukleären Phagozyten aktiviert werden, resorbieren die Mineralien aus der Knochensubstanz (38). Die restliche organische Knochensubstanz wird von proteolytischen Enzymen gespalten (38).

Es kommt also zu einem Prozeß, bei dem einerseits Knochensubstanz abgebaut wird, andererseits Mediatoren und Abbauprodukte entstehen, welche die Entzündungsreaktion weiter fördern.

1.1.5 Diagnostik

Die Diagnose der c.P. stützt sich auf klinische Daten, Laboruntersuchungen und Röntgendiagnostik. Bei der Diagnosestellung sind auch die Krankheiten, die differentialdiagnostisch in Frage kommen, zu berücksichtigen und auszuschließen.

1.1.5.1 Klinische Daten

Die c.P. ist eine Systemerkrankung, die primär die Synovialis befällt aber auch andere, sich von Mesenchym ableitende, Strukturen befallen kann. Die Symptome und Befunde lassen sich dementsprechend in artikuläre, periartikuläre und extraartikuläre einteilen. Zusätzlich können Organmanifestationen auftreten.

1.1.5.1.1 Artikuläre Symptome und Befunde

Sie treten meistens früh auf und sind die Folge der Synovitis. Die typischen Entzündungszeichen - Schmerzen, Schwellung, Rötung und eingeschränkte Funktion - sind unterschiedlich ausgeprägt, wobei die Rötung am seltensten vorkommt. Diese weist oft auf eine Infektarthritis hin (63). Die Morgensteifigkeit ist ein wichtiges Frühsymptom (75). Ein symmetrischer Befall der Fingergrund- und Fingermittegelenke sowie der Zehengrundgelenke wird in den Anfangsstadien am häufigsten beobachtet. Im Laufe der Krankheit entstehen irreversible Gelenkzerstörungen, die zu charakteristischen Fehlstellungen und ausgeprägten Funktionseinbußen führen. Jedes Gelenk kann von der Krankheit befallen werden.

1.1.5.1.2 Periartikuläre Befunde

Die Sehnenscheidenentzündungen tragen oft zu der Gelenksymptomatik bei. In fortgeschrittenen Stadien können sie Sehnenrupturen verursachen, die zu Fehlstellungen führen (62).

Die Bursitis befallt am häufigsten die Bursa olecrani (61) und die Bursa gastrocnemio-semimembranosa. Bursitiden im Poplitealbereich verursachen die Entstehung von Baker-Zysten (16).

Eine gelenknahe Muskelatrophie bei befallenen Gelenken wird immer beobachtet (65). Es handelt sich dabei meist um eine Inaktivitätsatrophie. In einem großen Teil der Fälle soll es zudem zu einer interstitiellen Myositis kommen (65).

1.1.5.1.3 Extraartikuläre Befunde

Die wichtigsten extraartikulären Manifestationen sind die Rheumaknoten. Sie werden am häufigsten subkutan vor allem an den druckbelasteten Körperregionen gefunden (56). Lichtmikroskopisch bestehen sie aus einer zentralen fibrinoiden Nekrose, die von einem Saum aus makrophagenähnlichen Zellen umgeben ist (56).

1.1.5.1.4 Organmanifestationen

Die systemische Beteiligung wird als Zeichen einer langdauernden und/oder aktiven Krankheitsform gedeutet (65).

Der Immunvaskulitis wird eine große prognostische Bedeutung zugemessen. Sie entsteht meistens bei hochtitriger seropositiver c.P. (58). Die Blutgefäße können sich dabei im Sinne einer Intimaprolieration, Adventitiainfiltration, Medianekrose oder Gefäßsklerose verändern (66). Viele von den extraartikulären Manifestationen der c.P. haben ihre Ursache in einer Immunvaskulitis.

Relativ oft beobachtet man eine periphere Neuropathie. Sie entsteht durch Kompression, wie im Falle des Carpal-tunnelsyndroms, durch Miteinbeziehung in den entzündlichen Prozeß, wie im Falle einer radikulären Irritation bei Befall der HWS, oder durch Ischämie aufgrund einer Immunvaskulitis der vasa nervorum (65).

Bei 30% aller Patienten mit fortgeschrittener c.P. findet man Pleuraveränderungen im Sinne von Pleuraschwarten oder Pleuraergüssen. 4% der Patienten mit c.P. haben Zeichen einer interstitiellen Fibrose (80).

Autoptische Studien am Herzen von c.P.-Patienten wiesen eine Perikarditis in 29% der Fälle, eine Myokarditis in 19% der Fälle und Vasopathien in 21% der Fälle nach (47).

Eine Augenbeteiligung, wie eine Keratonkonjunktivitis sicca, Episkleritis oder Skleritis wird relativ oft bei c.P.-Patienten beobachtet (57).

Die sekundäre Amyloidose befällt 7% aller Patienten mit fortgeschrittener c.P. und ist Zeichen einer schlechten Prognose (81).

Nach dem Rückgang der TB-Morbidität in den vergangenen Jahrzehnten ist die c.P. die führende Entzündungserkrankung, welche eine sekundäre Amyloidose zur Folge haben kann.

1.1.5.2 Laboruntersuchungen

Es gibt bis jetzt keine Laboruntersuchung, welche die Diagnose "chronische Polyarthrititis" sichern kann. Mit Hilfe des Labors kann aber festgestellt werden, ob eine c.P. wahrscheinlich ist. Die Aktivität und die Prognose der Krankheit lassen sich genauer abschätzen. Laboruntersuchungen können auch eine Reihe von differentialdiagnostisch relevanten Krankheiten ausschließen (wie z.B. einen Lupus erythematoses).

Eine Reihe von Entzündungsparametern zeigen Veränderungen in der akuten Phase der Krankheit. Das C-reaktive Protein und das Fibrinogen sind erhöht. Die Elektrophorese zeigt erniedrigte Albuminwerte und erhöhte Alpha2- und Gammaglobuline. Die BSG ist stark erhöht in der akuten Phase und mäßig erhöht zwischen den Schüben. Sie eignet sich gut für die Beurteilung einer Therapie (49).

Die Rheumafaktoren, Immunglobuline der Klasse M, G oder A, die gegen IgG gerichtet sind, spielen eine wichtige diagnostische Rolle. Sie sind für eine c.P. nicht beweisend, machen sie aber - bei entsprechender Symptomatik - wahrscheinlich (49).

Die seropositiven Erkrankungen zeigen oft ungünstigere Verläufe als die seronegativen (20). Extrem hohe Rheumafaktor-Titer begleiten oft eine Immunosvaskulitis (58).

Manche Basistherapeutika, wie Gold, D-Penicillamin und Immunsuppressiva können eine Abnahme des Rheumafaktor-Titers bewirken (49). Von den anderen Autoantikörpern, die bei der c.P. vorkommen, sind die antinukleären Faktoren (ANF) besonders wichtig. Positive ANF begleiten oft schwere c.P.-Formen. In solchen Fällen ist die Bestimmung von Autoantikörpern gegen native DNS notwendig, um die differentialdiagnostisch wichtige Krankheit Lupus erythematosus auszuschließen (53).

Das Blutbild von c.P.-Patienten zeigt oft eine leichte hypochrome Anämie und eine mäßige Leukozytose (49). Bei ausgeprägten Blutbildveränderungen müssen immer andere Kollagenosen, Neoplasien, Infektionen oder toxisch-allergische Reaktionen ausgeschlossen werden (49).

Die Serumchemie zeigt oft erhöhte Kupfer- und erniedrigte Eisenwerte bei normaler oder erniedrigter Eisenbindungskapazität (EBK).

Genetische Untersuchungen spielen in letzter Zeit eine zunehmende Rolle bei der c.P.-Diagnose. Das HLA-DR4 Antigen ist bei 50% - 70% aller seropositiven c.P.-Patienten nachzuweisen im Vergleich zu 20% - 28% bei der Normalbevölkerung (84). Das bedeutet, daß eine Person mit positiven HLA-DR4 Antigenen bis zu siebenmal häufiger an einer c.P. erkrankt, als eine Person, bei der dieses Antigen nicht nachgewiesen wird (9).

Interessant sind auch die pharmakologischen Aspekte, die mit den HLA-Antigenen verbunden sind. So haben zum Beispiel c.P.-Patienten, die Träger des HLA-DR3 und DR4 Antigens sind, ein signifikant höheres Risiko an schweren Nebenwirkungen bei Behandlung mit Gold oder D-Penicillamin zu erkranken (94). Es ist denkbar, daß in der Zukunft die genetische Konstellation die Wahl der Medikation bei der c.P. mitbestimmen wird.

Bei der Abklärung von differentialdiagnostisch wichtigen Arthritiden, wie der Infektarthritis mit Yersinien oder der Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) ist die Bestimmung von HLA-B27 sinnvoll (49).

1.1.5.3 Die Röntgendiagnostik (73)

Die Röntgenuntersuchung ist aus zweierlei Gründen für die c.P.-Diagnostik wichtig. Auf der einen Seite ermöglicht sie die Erfassung relativ früher Stadien der Krankheit, auf der anderen Seite kann sie auf differentialdiagnostische Krankheiten hinweisen.

Für die röntgenologische Früherkennung der c.P. muß man die Morphologie und die Lokalisation der Primärläsionen berücksichtigen.

Die röntgenmorphologischen Frühsymptome der c.P. sind:

- Weichteilveränderungen. Sie sind meistens Zeichen der Synovitis, deren Erfassung eine Weichteiltechnik notwendig macht (19).
- Die gelenknahe Osteoporose. Sie wird durch eine Spongiosararefizierung verursacht.
- Die scheinbare Gelenkspaltverschmälerung. Sie wird als Folge von geringen Fehlstellungen oder minimalen Subluxationen angesehen.
- Die Arrosion. Sie bedeutet einen umschriebenen Schwund der Grenzlamelle und ist ein Frühzeichen der Knochendestruktion.

- Die Usur ist eine tiefergreifende Zerstörung, die auch die Spongiosa betrifft. Sie kann sich als Pseudozyste projizieren.

Röntgenzeichen für fortgeschrittene Stadien sind:

- Osteolysen und Mutilationen als Zeichen größerer Knochendestruktionen.
- Die Subluxation oder Luxation, verursacht durch Destruktionen am Kapsel- und Bandapparat.
- Echte Gelenkspaltverschmälerung, verursacht durch Knorpeldestruktionen.
- Synostosen als Folge einer Verknöcherung.

Die Lokalisation von Frühläsionen entspricht der der klinischen Symptome. Bei der Röntgenanalyse des Handskeletts spricht man von einem Etagentyp (73). Das bedeutet, daß die Fingergrund- und Fingermittegelenke bevorzugt befallen werden. Am Fuß beobachtet man häufig Frühläsionen an den Zehengrundgelenken II bis V. Aus diesen Gründen gehört die Röntgenaufnahme beider Hände und beider Vorfüße in a.p. Projektion zur Routineuntersuchung bei Verdacht auf c.P. Die Röntgenuntersuchung kann aber praktisch sämtliche Gelenke umfassen. Ihr Ausmaß wird von der Klinik bestimmt.

Bestimmte Befallmuster und morphologische Aspekte können auf differentialdiagnostisch in Frage kommende Krankheiten hinweisen, insbesondere Polyarthrosen, Arthritis psoriatica, Morbus Reiter, Morbus Bechterew, oder auf Arthropathien und Osteopathien im Rahmen anderer Systemkrankheiten bzw. von endokrinologischen oder Stoffwechselerkrankungen (59).

1.1.6 Differentialdiagnose

Fortgeschrittene c.P.-Stadien mit Gelenkdestruktionen und typischen Fehlstellungen sind nicht schwer zu diagnostizieren. Sie haben aber auch eine denkbar schlechte Prognose. Deswegen strebt man eine Frühdiagnose an. Die Symptome und die Befunde in diesem Stadium sind aber weitaus weniger charakteristisch; dabei ist zu berücksichtigen, daß ein Viertel aller c.P.-Fälle atypisch beginnt (77). Die Diagnose wird auch erschwert durch die Tatsache, daß relativ viele Krankheiten eine Gelenksymptomatik verursachen. In der Tabelle Nr. 1 werden einige solcher Krankheitsbilder aufgezzeichnet, die unter Umständen bei der Diagnose der c.P. berücksichtigt werden müssen (53).

1.1.7 Prognose und Verlauf

Der Krankheitsverlauf ist oft unberechenbar. In der Regel ist er chronisch progredient. Auch wenn am Anfang nur wenige Gelenke betroffen sind, beobachtet man dann ein meist langsames, aber stetes und unaufhaltsames Fortschreiten der Erkrankung mit zunehmender Beeinträchtigung des Patienten, die bis zur vollständigen Invalidität führen kann.

Das Krankheitsbild kann in jedem Stadium eine vorübergehende, selten auch dauerhafte Remission zeigen (64).

Folgende Symptome würden nach einigen Autoren auf einen ungünstigen Verlauf hinweisen: schleichender Beginn (20), zahlreiche Gelenke beteiligt (17), Rheumafaktoren nachgewiesen (20), über längere Zeit erhöhte BSG (20), höheres Alter (42).

Nach SCHMIDT (77) sollen 15% aller Patienten nach kurzer Krankheitsdauer eine volle Remission erleben, 15% werden total oder subtotal invalide. Der Rest zeigt Zwischenstadien.

1.1.8 Therapie (89)

Die Therapie der c.P. umfaßt medikamentöse, physiotherapeutische, chirurgische und psychosoziale Maßnahmen.

Die medikamentöse Therapie hat eine Besserung der Symptome und die Herbeiführung einer möglichst langen Remission zum Ziele.

1.1.8.1 Symptomatische Therapie

Zur Besserung der Symptome (Schmerz, Entzündungszeichen und Bewegungseinschränkung) steht die sogenannte symptomatische Therapie zur Verfügung. Sie umfaßt reine Analgetika, nichtsteroidale Antirheumatika bzw. Antiphlogistika (NSA) und Kortikosteroide in niedriger Dosierung.

1.1.8.1.1 Kortikosteroide

Die Kortikosteroide zeigen mit Abstand die stärkste antiinflammatorische Wirkung. In höheren Dosen wirken sie zusätzlich immunsuppressiv. Wegen ihrer zahlreichen, teilweise erheblichen Nebenwirkungen werden sie nur bei einer akuten Symptomatik oder einer hochaktiven Krankheitsphase eingesetzt, die auf nichtsteroidale Mittel nicht anspricht.

1.1.8.1.2 Nichtsteroidale Antirheumatika bzw. Antiphlogistika (NSA)

Die NSA wirken lokal am Erkrankungsort, haben einen raschen Wirkungseintritt und ihre Wirkung klingt nach Therapiebeendigung rasch wieder ab.

Es gibt sieben Gruppen von Medikamenten dieser Art (52) und hunderte von Handelspräparaten. Im folgenden werden nur die wichtigsten erwähnt.

- Die Salizylate besitzen neben einer antiphlogistischen auch eine antipyretische und eine analgetische Wirkung. In der c.P.-Therapie sind sie in Dosen von 2 - 5 g/die. wirksam, die aber oft eine Magen-Darm-Unverträglichkeit verursachen.

- Die Pyrazolone mit ihrem Hauptvertreter Phenylbutazon sind die ersten modernen nichtsteroidalen Antirheumatika. Sie haben heute nur noch eine eingeschränkte Indikation wegen ihren Nebenwirkungen vor allem am Knochenmark und an der Leber.

- Arylpropionsäurederivate: Repräsentant Ibuprofen.

Sie zeigen eine gute Verträglichkeit, sind aber auch relativ wenig wirksam. Sie werden bei beginnenden, wenig aktiven c.P.-Formen angewendet.

- Indolderivate: Repräsentant Indometacin.

- Arylessigsäurederivate: Repräsentant Diclofenac.

Die Arylessigsäurederivate zählen zu den wirksamsten nichtsteroidalen Antirheumatika. Sie werden bei aktiven Krankheitsformen, eventuell in Kombination mit Kortikosteroiden eingesetzt (51). Die häufigsten Nebenwirkungen sind Magen-Darm-Unverträglichkeit und Kopfschmerzen.

- Oxicame: Repräsentant Piroxicam.

Piroxicam ist ein modernes, hochwirksames NSA mit einer langen Halbwertszeit, welches konstante Plasmaspiegel bei einer einmaligen Gabe pro Tag ermöglicht.

1.1.8.2 Basistherapie

Im Gegensatz zu der symptomatischen Therapie setzt die Wirkung von Basistherapeutika erst nach zwei bis sechs Monaten Anlaufzeit ein. Bei einer positiven Wirkung muß man die Therapie über längere Zeit, unter Umständen das ganze Leben, fortsetzen. Das Ziel dieser Therapieform ist die Verhinderung der Krankheitsprogredienz. Die wichtigsten Basistherapeutika sind:

- Antimalariamittel

Ihre Indikation ist die beginnende, gering aktive c.P. Sie sind relativ nebenwirkungsarm. Die wichtigsten unerwünschten Wirkungen sind die Augenveränderungen, die regelmäßige ophtalmologische Kontrollen notwendig machen.

- Goldpräparate

Sie zählen zu den wichtigsten Basistherapeutika. Bei 60% - 80% der Patienten zeigen sie eine positive Wirkung (45). Die häufigsten Nebenwirkungen sind allergische Haut- und Schleimhauterscheinungen. Gefürchtet sind auch die Nephropathie und die Knochenmarkschädigung.

Die modernen oralen Goldpräparate zeigen eine geringere Quote an schweren Nebenwirkungen (72), sind jedoch etwas weniger wirksam.

- D-Penicillamin

Dies ist ein wirksames Basistherapeutikum mit einer Wirkungsrate von 60% - 80% und einer ebenfalls mit dem Gold vergleichbaren Nebenwirkungsrate.

- Immunsuppressiva

Sie sind hochwirksam, verursachen aber unter Umständen erhebliche Nebenwirkungen wie Knochenmarkdepressionen und Magen-Darm-Erscheinungen.

1.1.8.3 Immunmodulatoren

Ein in letzter Zeit eingesetztes Prinzip bei der Behandlung der c.P. ist die Immunmodulation. Man geht davon aus, daß eine Störung der immunologischen Abwehrsysteme die Krankheit verursacht oder wenigstens begünstigt. In der Literatur werden oft Therapien mit BCG (bacille bilié Calmette-Guérin) oder Immunsuppressiva als "immunmodulatorisch" bezeichnet. Das ist nicht zutreffend. BCG bewirkt eine unspezifische zelluläre Immunstimulation.

Die Alkylantien und Antimetaboliten der Immunsuppressiva-Gruppe bewirken eine unspezifische Hemmung sowohl von B- als auch von T-Zellen, die an der Immunantwort beteiligt sind.

Das zur Zeit bei der c.P. experimentell eingesetzte Cyclosporin-A bewirkt eine selektive Hemmung von T-Helfer-Zellen, ist wirksam, erhöht aber in höheren Dosen die Lymphomrate und ist nephrotoxisch.

Unter Immunmodulation versteht man eine gezielte Normalisierung der gestörten Komponenten des Immunsystems. Ein Mittel, welches diese Bedingungen in idealer Weise bei einer definierten Störung erfüllt, existiert zur Zeit noch nicht.

Levamisol ist das einzige Medikament im Handel, das annähernd eine Immunmodulation bewirkt. Bei deutlich herabgesetzten Ausgangsfunktionen normalisiert Levamisol viele der Funktionen von T-Lymphozyten, Granulozyten, Makrophagen und Monozyten (89). Bei c.P.-Patienten soll es auch die T-Helfer-Zellen normalisieren (13). Die klinische Wirksamkeit bei der c.P. wurde bewiesen (86). Man beobachtete aber auch eine Reihe von Nebenwirkungen im Bereich des Gastrointestinaltraktes und des Nervensystems, sowie toxisch-allergische Reaktionen, die sich durch Agranulozytosen, zum Teil mit letalem Ausgang, Hautausschlag und Stomatitis äußerten (87).

Viele von den Levamisoleigenschaften sprechen dafür, daß es sich wie ein Thymushormon verhält. GOLDSTEIN (31) konnte einen gemeinsamen Rezeptor für Thymopoetin und Levamisol nachweisen, der für den Effekt auf Lymphozyten, Granulozyten und Makrophagen verantwortlich ist.

Diese, sowie andere Beobachtungen haben die Aufmerksamkeit der Wissenschaftler auf das Hormon der Thymusdrüse (Thymopoetin) gelenkt.

1.2 Die Bedeutung des nativen und synthetischen Thymushormones

1.2.1 Die Immunmodulation als Behandlungsprinzip bei der c.P.

Wie im "Allgemeinen Teil" der vorliegenden Arbeit schon erwähnt, gibt es zur Zeit drei Faktoren, deren Beteiligung an der Entstehung der c.P. anerkannt sind: die genetische Disposition, der auslösende Faktor und die immunologische Dysregulation. FRANCHIMONT und BOLLA (22) entwickeln aufgrund dieser Faktoren eine ätiopathogenetische Theorie und eine therapeutische Strategie.

Laut dieser Theorie würde ein viraler Infekt, am wahrscheinlichsten mit Eppstein-Barr-Viren (EBV), eine vorübergehende Abschwächung einer Reihe von Immunreaktionen bewirken. Die in diesem Zusammenhang entstandene Abschwächung der T-Suppressor-Zellen würde bei genetisch disponierten Patienten die Produktion von Autoantikörpern möglich machen. Falls sich die immunologische Dysregulation schnell normalisiert, könnte das Suppressor-System wieder aktiv werden, und auch genetisch belastete Patienten würden nicht an einer c.P. erkranken. Wenn aber eine Verspätung in der immunologischen Genesung eintritt, dann entsteht ein Übermaß an Autoantikörpern, welche in der Lage sind, die Suppressor-Mechanismen zu hemmen. Der Autoimmunprozeß kann dann durch körpereigene Kräfte nicht mehr gestoppt werden.

Aufgrund dieser Theorie schlagen die beiden Autoren eine immunmodulatorische Therapie vor. Sie soll in der prodromalen Phase die Immunreaktion des Organismus möglichst schnell in Gang setzen und in der zweiten Phase der floriden Krankheit die Suppressor-Mechanismen verstärken.

1.2.2 Thymopoetin

1.2.2.1 Definition

Thymopoetin ist ein Thymushormon, zusammengesetzt aus 49 Aminosäuren (76).

1.2.2.2 Entdeckung

Die Entdeckung des Thymopoetins beruht auf der Beobachtung, daß das Krankheitsbild der Myasthenia gravis oft eine Besserung nach der Thymektomie zeigt (82, 41). Das hat im Jahre 1966 zu der Hypothese geführt, daß die autoimmune Thymitis eine zentrale Eigenschaft der Myasthenia gravis ist (27). Eine weitere Beobachtung war, daß Tiere, die mit Thymusextrakt immunisiert wurden, eine neuromuskuläre Störung wie bei der Myasthenia gravis entwickelten. Falls vor der Immunisierung eine Thymektomie vorgenommen worden war, zeigten die Tiere keine Störungen (28). Aufgrund dessen wurde vermutet, daß der Thymus eine Substanz enthält, die eine pathogenetische Rolle bei der Entstehung der Myasthenia gravis spielt. Mit Hilfe von mikrophysiologischen Methoden stellte man fest, daß diese Substanz physiologischerweise vom Thymus sezerniert wird (29). Sie wurde Thymin genannt, aber dann, um Verwechslungen mit anderen biologischen Substanzen zu vermeiden, in Thymopoetin umbenannt (30).

Thymopoetin war also ursprünglich bekannt als ein im Thymus produziertes Hormon, das die neuromuskuläre Leitung reguliert. Da der Thymus aber eine zentrale Rolle in der immunologischen Differenzierung spielt, hat man ziemlich bald festgestellt, daß Thymopoetin auch wichtige immunologische Funktionen erfüllt.

Thymopoetin wurde das erste Mal aus Kälberthymus isoliert (1). Schon diese Tierextrakte fanden eine therapeutische Anwendung (7).

1.2.3 Thymopentin (TP-5)

1.2.3.1 Definition

Thymopentin ist ein synthetisches Präparat, welches alle biologischen Wirkungen des Thymushormons Thymopoetin besitzt.

1.2.3.2 Entdeckung; chemische Struktur

GOLDSTEIN entdeckte im Jahre 1979 das Thymopentin (TP-5), ein Pentapeptid, welches die gleiche Wirkung wie das native Thymopoetin zeigt (32). Die Aminosäure-Kette des Thymopentins besteht aus: Arginin, Lysin, Asparagin, Valin und Tyramin. Sie entspricht den Aminosäuren 32 - 36 des Thymopoetins (32). Thymopentin stellt insofern den aktiven Bereich von Thymopoetin dar (32).

Die Plasmahalbwertszeit von TP-5 ist extrem kurz; sie beträgt nur 30 Sekunden (88). Zahlreiche Plasmapeptidasen spalten das Pentapeptid zu inaktiven Metaboliten (88). Trotzdem bewirkt eine einzelne intravenöse Gabe von TP-5 Veränderungen an T-Lymphozyten, die länger als 5 Tage nachweisbar sind (15).

1.2.4 Biologische Wirkung

1.2.4.1 In-vitro- und In-vivo-Eigenschaften

Thymopoetin bewirkt in vitro und in vivo die phänotypische Differenzierung von Prothymozyten zu Thymozyten. BOSCH und GOLDSTEIN versetzten Prothymozyten, die sie aus dem Knochenmark der Maus gewonnen hatten, mit Thymopoetin in einer optimalen Konzentration (10 - 200 Nanogram pro 10^7 Zellen). Nach zwei Stunden Inkubationszeit wiesen die Zellen neue Oberflächen-Antigene auf, die für einen Reifungsprozeß sprechen (4). Gleichzeitig wurde eine Erhöhung des zyklischen AMP nachgewiesen (33).

In-vivo-Studien haben gezeigt, daß Thymopoetin bei Mäusen mit kongenitaler Thymusaplasie die T-Zell-Differenzierung bewirkt. Damit ist ein wichtiger Beweis für die immunologische Funktion von Thymopoetin erbracht worden (74).

Weitere Experimente haben die Auswirkung von Thymopoetin auf reife T-Lymphozyten untersucht. Junge Mäuse nach einer Thymektomie zusammen mit Mäusen in höherem Alter haben eine erniedrigte T-Helfer-Aktivität. Sie äußert sich durch eine abgeschwächte Bildung von Antikörpern gegen Phenolderivate. Die Gabe von T-Zellen, die von jungen Tieren stammen, oder die Gabe von Thymopoetin behebt dieses Defizit. In diesem Experiment korrigiert Thymopoetin eine Immundefizienz, die durch Alterung oder Thymektomie hervorgerufen wird (93).

Auf junge weibliche Mäuse transplantierte man Hautlappen von männlichen Mäusen derselben Art. Eine Abstoßungs-Reaktion fand wegen der T-Suppressor-Aktivität nicht statt. Junge thymektomierte Mäuse und Mäuse in höherem Alter zeigten eine Abstoßungs-Reaktion, die durch Gabe von Thymopoetin rückgängig gemacht werden konnte (34, 35).

Eine andere Reihe von Experimenten stellte fest, daß Thymopoetin bei suboptimalen Dosen von Antigenen eine Erhöhung der Zahl von zytotoxischen Lymphozyten bewirkt (46).

1.2.4.2 Toxikologie

Präklinische Tierversuche wurden durchgeführt, um mögliche toxische Auswirkungen des Thymopentins (TP-5) zu erfassen (25).

Die akute Toxizität wurde an Ratten, Mäusen und Hamstern bei Dosen bis zu 500 mg/kg Körpergewicht untersucht. Die am 15. Tag obduzierten Tiere zeigten keine Auffälligkeiten. Japanische Studien fanden bei Ratten und Mäusen eine LD50 von 7 - 8 g/kg Körpergewicht. Der sehr hohe Wert spricht für eine geringe Toxizität.

Beagle-Hunde zeigten Verhaltensstörungen, Hypersalivation und klinische Symptome bei Dosen höher als 250 mg/kg Körpergewicht und Konzentrationen von 250 mg/ml. Die selben Mengen an TP-5 in Konzentrationen unter 10 mg/ml wurden dagegen gut toleriert.

Rhesus-Affen bekamen in einer Placebo-kontrollierten Studie die einzelnen i.v.-Gaben von TP-5 in unterschiedlichen Dosen (1,6 mg/kg bis 50 mg/kg Körpergewicht). Es wurden keine Unterschiede zwischen der TP-5 bzw. Placebo-Gruppe beobachtet.

Die subakute Toxizität wurde in einem Doppelblindversuch bei Hunden der Beagle-Rasse untersucht. 1 mg, 3 mg oder 10 mg/kg Körpergewicht wurden drei Monate lang verabreicht. Der einzige Parameter, der einen statistisch signifikanten Unterschied zeigte, war eine Erniedrigung des Haptoglobulin-Wertes bei der TP-5-Gruppe. Die biologische Bedeutung dieser Beobachtung ist unbekannt. Morphologische oder klinische Zeichen, die für eine Leberschädigung sprachen, wurden nicht festgestellt.

Die chronische Toxizität wurde bei Hunden und Ratten untersucht, die zwölf Monate bis zu 80 mg/kg Körpergewicht bekommen hatten. Die höchste Dosis bewirkte bei den männlichen Ratten eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase. Morphologische Veränderungen wurden nicht beobachtet.

1.2.4.3 Teratologie, Karzinom-Rate

Eine Studie, die noch im Gange ist, zeigte nach 24 Monaten Behandlung mit TP-5 an Ratten keine erhöhte Karzinom-Rate (25).

Studien an Ratten und Hasen mit einer Dosis von bis zu 80 mg/kg Körpergewicht zeigten keine erhöhte Rate an Mißbildungen (25).

1.2.5 Bisherige klinische Beobachtungen über
die Anwendung von Thymopentin (TP-5) bei
Krankheiten mit einer Beteiligung des
Immunsystems

386 Patienten wurden in den letzten Jahren mit TP-5 im Rahmen von klinischen Experimenten behandelt. Die meisten davon litten an einer chronischen Polyarthrititis. Weitere Krankheiten, die mit TP-5 behandelt wurden, sind: Immunkrankheiten, Infektionskrankheiten, akute Verbrennungen, Sarkoidose, Leberkrankheiten und AIDS (25). In der Literatur finden sich des weiteren einige Studien, deren Ergebnisse für die Gestaltung unserer Arbeit wichtig waren.

1.2.5.1 Thymopentin bei der SCID (Severe
Combined Immunodeficiency)

Zwei Fälle von SCID wurden von AIUTI und FIO-RILLI mit TP-5 behandelt (3, 18). Im ersten Fall handelte es sich um einen zwei Monate alten Patienten mit einer Aplasie des Thymus, der an einer schweren interstitiellen Lungenentzündung, Hypocalcämie, Lymphopenie, an Krämpfen und Fieber litt. Zusätzlich hatte er eine Fallot'sche Tetralogie. Der zweite Patient hatte ähnliche klinische Symptome. Beide zeigten schwere immunologische Abnormitäten. Die absolute Zahl der Lymphozyten war verringert. Ihre Funktion war stark beeinträchtigt (geringe Zahlen an Lymphozyten mit positiven E-RFC, HTLA und Fc-IgM Rezeptoren*). Die Serum-Immunglobuline waren stark reduziert, teilweise nicht nachweisbar.

- * E-RFC = erythrocytes roseete forming cells
- HTLA = human T-lymphocyte antigen
- Fc = Ig-Rezeptor, der sich auf der T-Zellen-Oberfläche befindet.

Der erste Patient wurde mit TP-5 in einer Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht zweimal pro Woche vier Wochen lang behandelt. Der zweite Patient bekam 0,2 mg/kg Körpergewicht täglich im ersten Monat und dann drei Monate lang 0,2 mg/kg Körpergewicht wöchentlich. Beide Patienten zeigten eine Besserung ihrer klinischen Symptome. Die absolute Zahl an Lymphozyten, sowie die Zellen mit positiven E-RFC, HTLA- und Fc-IgM-Rezeptoren normalisierten sich. Die Immunglobulinwerte besserten sich nicht. Der erste Patient erlag seiner schweren Herzmißbildung.

Diese Fälle sind insofern wichtig, weil sie das erste Mal gezeigt haben, daß unter klinischen Bedingungen Thymopentin in der Lage war, schwere immunologische Dysregulationen, die unter anderem durch eine Aplasie des Thymus hervorgerufen waren, zu beheben.

1.2.5.2 Thymopentin bei Herpes simplex

27 Patienten, die an schwerem und langdauerndem Herpes simplex litten, wurden mit 50 mg TP-5 s.c. dreimal wöchentlich während sechs Wochen behandelt (14). 23 davon zeigten eine Besserung. Interessant ist, daß das Verhältnis zwischen T-Helfer und T-Suppressor-Lymphozyten sich statistisch signifikant im Sinne einer Vermehrung von T-Helfer-Lymphozyten verändert hat. Das ist ein weiterer Beleg für die immunmodulatorische Wirkung des Thymopentins.

1.2.5.3 Thymopentin bei AIDS

Fünf Patienten mit vollausgebildetem AIDS und sechs, die sich in der Frühphase dieser Erkrankung befanden, wurden mit 50 mg TP-5 dreimal wöchentlich i.v. behandelt. Die vollausgebildeten Fälle zeigten alle eine Verschlechterung ihrer klinischen Symptomatik und der immunologischen Parameter. Zwei starben während der Therapie an Infektionen. Vier von den sechs Patienten in der Frühphase zeigten eine subjektive Besserung und eine positive immunologische Entwicklung, welche acht Monate gedauert hat (11).

1.2.5.4 Thymopentin als Adjuvans bei der

Hepatitis-B-Impfung

TP-5 wurde auch als Adjuvans zu der Hepatitis-B-Impfung bei anergischen Patienten verwendet. 12 von 13 Patienten, die mit dreimal 50 mg s.c. wöchentlich, sechs Wochen lang behandelt wurden, zeigten schon nach zwei Wochen Therapie steigende Anti-HBs-Titer (95).

1.2.5.5 Thymopentin bei der chronischen

Polyarthrits

263 Patienten mit c.P. nahmen bis jetzt an klinischen Studien mit TP-5 teil. Es wurde eine breite Palette von Dosen verwendet, die von 1 mg bis 100 mg täglich reichten. Die Dauer der Behandlung variierte zwischen drei Wochen und 24 Monaten. Das Medikament wurde subkutan, intravenös im Bolus oder langsam intravenös (10 - 60 Minuten) verabreicht. Die therapeutische Wirkung war unterschiedlich und schien entscheidend von Dosis und Verabreichungsmodus beeinflußt zu sein.

Die laborchemischen und immunologischen Untersuchungen zeigten während oder nach der Behandlung keine Auffälligkeiten (92). Vor allem blieb meistens die zu erwartende Normalisierung der Relation zwischen T-Suppressor- und T-Helfer-Zellen aus (23). Oft beobachtete man auch, daß eine Besserung der Symptomatik nicht zu einer Abnahme der BSG führte (23).

Die Studien zeigten auch, daß die beste biologische Verfügbarkeit durch die intravenöse Verabreichung erzielt wurde (2). Infusionszeiten von 10 Minuten schienen optimal zu sein. Weniger wirksam waren dagegen die Zeiten über 60 Minuten. Man vermutet eine Desensibilisierung von Rezeptoren ("Down regulation phenomenon") (79).

In den kontrollierten Doppelblindstudien zeigt sich eine relativ ausgeprägte Placebowirkung.

Ermutigende therapeutische Ergebnisse erzielten MALAISE und FRANCHIMONT in einer kontrollierten, randomisierten Doppelblindstudie (50). 41 Patienten wurden mit 50 mg TP-5 bzw. Placebo i.v. dreimal wöchentlich drei Wochen lang behandelt. Alle erfaßten klinischen Parameter bis auf die Greifkraft der linken Hand zeigten eine statistisch signifikante Besserung, die meistens schon nach drei Wochen eingetreten ist.

1.2.5.5.1 Nebenwirkungen bei c.P.-Patienten, die mit TP-5 behandelt wurden.

In allen bisherigen Studien wurde TP-5 gut vertragen. Die Nebenwirkungsrate betrug zwischen 1% und 3% und unterschied sich nicht von der der Placebo-Gruppe (25). Die häufigsten Nebenerscheinungen waren: Schwächegefühl, Hypersomnie, Nausea, Erbrechen, Hypermenorrhoe und Juckreiz. Es wurde ein einziger Todesfall gemeldet, bei dem TP-5 als Kofaktor zu der Todesursache nicht völlig ausgeschlossen werden kann. Es handelt sich um einen 61-jährigen Patienten, der nach einer fünfwöchigen Therapie mit 10 mg s.c. dreimal wöchentlich einem Herzinfarkt erlag.

2 Eigene Untersuchungen

2.1 Patienten und Methoden

Wir haben eine kontrollierte, randomisierte Doppelblindstudie durchgeführt.

- In die Studie wurden zehn Patienten aufgenommen, die an einer gesicherten chronischen Polyarthrititis litten.
- Fünf wurden mit Thymopentin (TP-5) und fünf mit Placebo behandelt.
- Die Einzeldosis betrug 50 mg TP-5 in einer Konzentration von 5 mg/ml.
- Jeder Patient bekam insgesamt zehn Injektionen, die jeden zweiten Tag, drei Wochen lang verabreicht wurden.
- Die Verabreichungsart war intravenös.
- Jeder Patient wurde sechsmal klinisch untersucht und zwar vor der Behandlung, nach einer, zwei und drei Wochen Therapie und schließlich zwei und vier Wochen nach Beendigung der Therapie.
- Eine umfassende hämatologische Untersuchung sowie Urin-Untersuchungen wurden jeweils dreimal durchgeführt und zwar vor und nach der Behandlung sowie sieben Wochen nach Beginn der Therapie.

2.2 Aufnahmekriterien

Alle in die Studie aufgenommenen Patienten haben die folgenden Kriterien erfüllt:

- 1) Diagnose: chronische Polyarthrititis, gesichert nach den Kriterien der "American Rheumatism Association" - ARA-Kriterien (Tab. 2).

- 2) Die ARA-Ausschluß-Kriterien (Tab. 3) waren ebenfalls erfüllt.
- 3) Keine der folgenden Krankheiten oder Störungen durften vorliegen: Neoplasie, Diabetes mellitus, dekompensierte Herzinsuffizienz, Magen-, Darm-, Haut-, Nieren- oder Leberaffektionen, Thrombozythopenie ($> 150.000/\text{mm}^3$), Leukopenie ($> 3500/\text{mm}^3$).
- 4) Eine Schwangerschaft mußte ausgeschlossen werden, falls notwendig, sichere Kontrazeption.
- 5) Krankheitsstadium I, II oder III nach den Funktionsstadien der ARA.
- 6) Alter der Patienten: 18 bis 75 Jahre.
- 7) Krankheitsbeginn: nach dem 16. Lebensjahr.
- 8) Krankheitsaktivität definiert wie folgt:
mindestens sechs geschwollene Gelenke und zwei von den folgenden Kriterien:
 - Morgensteifigkeit über 45 Minuten
 - mindestens neun schmerzhaft Gelenke
 - BSG über 20 mm in der ersten Stunde.
- 9) Symptomatische Therapie:
 - a) Nichtsteroidale Antirheumatika (mit Ausnahme von Phenylbutazon und Oxyphenbutazon) in einer stabilen und im letzten Monat unveränderten Dosis.
 - b) Kortikosteroide waren nicht erlaubt.
- 10) Basistherapie:
 - a) Goldpräparate im protrahierten Stadium (Therapiedauer ≥ 9 Monate, in den letzten 3 Monaten Steady-state-Bedingungen).
 - b) Andere Basistherapeutika: nicht zugelassen.

11) Kein Levamisol.

12) Einwilligungserklärung des Patienten nach Aufklärung.

2.3 Angewendete Präparate und Art der Verabreichung

Es standen 10 mit je einer Code-Nummer gekennzeichnete Steckampullen zur Verfügung. 5 enthielten je 5 ml TP-5 in einer Konzentration von 100 mg/ml und 5 sterile physiologische Kochsalzlösung. Zwischen den Ampullen bestanden keine äußerlichen Unterschiede. Im Notfall wäre es möglich gewesen, ein versiegeltes Kuvert zu öffnen, um den Inhalt der Ampulle gleich zu erfahren. Von dieser Möglichkeit haben wir keinen Gebrauch machen müssen.

Jedem Patienten wurden zehn Injektionen verabreicht; eine Injektion jeder zweiten Tag.

Die aus der Steckampulle entnommene Menge von 0,5 ml wurde jeweils mit steriler physiologischer Kochsalzlösung auf eine Gesamtmenge von 10 ml verdünnt. Die bei jeder Behandlung zu injizierende Flüssigkeit wurde innerhalb von 10 Minuten injiziert. Der erste Milliliter wurde als Bolus gegeben. Es wurde streng darauf geachtet, daß kein Blut in die Spritze aspiriert wurde.

2.4 Beobachtungsmethoden des klinischen Verlaufes

Von jedem Patienten wurde eine Eigen- und Familienanamnese erhoben. Die Dauer der Krankheit und eine eventuelle familiäre Belastung wurden vermerkt.

Andere Krankheiten, die vor oder während der Studie aufgetreten sind, sowie deren Entwicklung oder Therapie wurden registriert.

Bei jedem Patienten wurde das Krankheitsstadium festgestellt. Man richtete sich dabei nach den anatomischen und funktionellen Einteilungen der "American Rheumatism Association" (ARA) (85).

Die anatomischen Kriterien der ARA richten sich hauptsächlich nach dem Röntgenbefund. Man unterscheidet folgende 4 Stadien:

Stadium I : keine destruktiven Röntgenveränderungen

Stadium II : diskrete Knochen- oder Knorpeldestrukturen, Osteoporose

Stadium III : größere Destruktionen mit Gelenkdeformitäten und Subluxationen

Stadium IV : knöcherne oder fibröse Ankylose.

Die Funktionsstadien der ARA richten sich nach der Funktionsfähigkeit des Patienten und beinhalten ebenfalls vier Stadien:

Stadium I : voll arbeitsfähig, keine Behinderungen.

Stadium II : arbeitsfähig trotz Behinderung in Form einer eingeschränkten Beweglichkeit in einem oder mehreren Gelenken.

Stadium III : nur sehr leichte Arbeit möglich, teilweise abhängig von Hilfspersonen.

Stadium IV : total arbeitsunfähig; bettlägrig oder rollstuhlpflichtig.

Andere in der Vergangenheit durchgeführte medikamentöse Behandlungen, deren Dauer, therapeutische Wirkung und Nebenwirkungen wurden registriert.

Die während der Studie durchgeführte Basis- und symptomatische Therapie, die Dosis, Verabreichungsdauer, therapeutische Wirkung und die Nebenwirkungen wurden aufgezeichnet.

Temperatur, Puls und Blutdruck wurden bei jeder Untersuchung gemessen.

Alle Patienten wurden eingehend körperlich untersucht. Dabei festgestellte Besonderheiten wurden vermerkt.

Eine detaillierte Gelenkuntersuchung wurde durchgeführt. Sie umfaßte alle kleinen Gelenke der Hand und des Fußes sowie die Handgelenke, Ellenbogen-, Schulter-, Acromio- und Sternoklavikulargelenke, Sprunggelenke, Knie-, Hüft- und Temporomandibulargelenke. Bei jedem Gelenk wurde untersucht, ob Ruheschmerz, Schmerz bei der Bewegung, Druckschmerz oder Schwellungen bestanden.

Die Schwellung wurde quantifiziert wie folgt:

0 = Keine

1 = Milde synoviale Verdickung; keine Veränderung der Gelenkkonturen.

2 = Geringe Veränderung der Gelenkkonturen.

3 = Ausgeprägte Schwellung der Synovialis (z.B. spindelförmige Schwellung).

Der Druckschmerz wurde quantifiziert wie folgt:

0 = Keiner

1 = Mild. Der Patient gibt den Schmerz bei der Befragung an.

2 = Mäßig. Der Patient gibt den Schmerz spontan an.

3 = Ausgeprägt. Abwehrreaktion bei der Untersuchung.

Aufgrund dieser Quantifizierung wurde der Ritchie-Index (67) berechnet. Die Akromioklavikular-, Sternoklavikular und Kiefergelenke wurden rechts und links zusammengezählt. Die Fingergrund- und Finger-mittelgelenke sowie die Zehengrundgelenke wurden jeweils rechts und links zusammengezählt.

Die Dauer der Morgensteifigkeit am Tag der Untersuchung sowie der Durchschnitt der Morgensteifigkeitsdauer in der Woche vor der Untersuchung wurden registriert.

Die Greifkraft wurde dreimal beidseitig gemessen und der Durchschnitt wurde berechnet.

Die globale Einschätzung des Krankheitszustandes durch den Patienten selbst und durch den behandelnden Arzt geschah in 5 Stufen: Sehr gut, gut, mäßig, schlecht, sehr schlecht.

Der Patient wurde gebeten, sein Schmerzniveau in der vergangenen Woche auf einer Schmerzskala (visual analogue scale) einzutragen. Mit 0 wurden "keine Schmerzen" mit 10 "unerträgliche Schmerzen" bezeichnet. Auf eine gleiche Skala wurden die Schmerzen beim Aufwachen eingetragen.

Datum und Uhrzeit der Untersuchung wurden eingetragen.

Alle in die Untersuchung einbezogenen Patienten wurden vor dem Anfang der Behandlung nach diesem Schema untersucht. Es folgten dann fünf weitere Untersuchungen: drei während der Therapie (nach einer, zwei und drei Wochen) und zwei danach (fünf bzw. sieben Wochen nach Beginn der Therapie). Die Untersuchungen während und nach der Therapie enthielten zusätzlich Daten über die globale klinische Auswirkung des Medikaments sowie über dessen mögliche Nebenwirkungen.

Die Behandlung wurde ambulant durchgeführt.

2.5 Laborchemische Methoden

Es wurden drei Blut- und Urinuntersuchungen durchgeführt; vor der Therapie und drei bzw. sieben Wochen nach Beginn der Therapie. Die folgende Werte wurden bestimmt:

- B.S.G.

- Blutbild und Differentialblutbild

- Thrombozyten
- Elektrophorese
- Serumchemie: Gesamteiweiß, Albumin, Blutglucose, Harnsäure, Kreatinin, Harnstoff, Bilirubin gesamt, alkalische Phosphatase, GOT, GPT, Gamma-GT, LDH.
- Rheumafaktoren: Latex und Waaler-Rose Test.
- Urinstatus: Eiweiß, Glucose, Urobilinogen sowie Erythrozyten, Leukozyten, Bakterien und Zylinder im Sediment.

2.6 Statistische Methoden

Bei der Auswertung der Ergebnisse wurde der Vierfeldertest verwendet.

3. Ergebnisse

3.1 Gegenüberstellung der zwei Patientengruppen

Der Vergleich zwischen den Ausgangswerten der mit TP-5 bzw. Placebo behandelten Patienten wurde in der Tabelle Nr. 4 durchgeführt. Anhand dieser Tabelle kann man deutlich erkennen, daß die zwei Patientengruppen relativ homogen und durchaus vergleichbar sind. Lediglich die BSG war geringfügig beschleunigt bei den Patienten, die mit TP-5 behandelt wurden.

3.2 Klinischer Verlauf bei den mit TP-5 behandelten Patienten

Die fünf Patienten, die mit dem synthetischen Thymushormon TP-5 behandelt wurden, zeigten unterschiedliche klinische Verläufe. In zwei Fällen ergab die globale Beurteilung eine anhaltende Besserung, bei einem Patient eine vorübergehende Besserung, ein Patient zeigte einen unveränderten Verlauf und ein Patient zeigte einen fluktuierenden Verlauf mit einer Verstärkung der Gelenksbeschwerden.

- Pat. 1, E.S.,♀
- Alter: 46 Jahre
- Krankheitsdauer: 20 Jahre
- Rheumafaktoren: positiv
- ARA-anatomisches Stadium: II
- ARA-funktionelles Stadium: III.

Bei Beginn der Therapie war der allgemeine Krankheitszustand mit "mäßig" zu bezeichnen. Die erste Therapiewoche brachte keine Veränderungen. Nach zwei Wochen war eine minimale Besserung eingetreten, die sich in einer Abnahme der Schmerzen im Daumengrundgelenk links äußerte. Nach drei Wochen war zusätzlich der Schmerz im linken Ellenbogen leichter und kurzdauernder geworden. Die Morgensteifigkeit sank von 30 auf 20 Minuten. Nach fünf Wochen war der allgemeine Zustand "gut". Die Gelenkschmerzen haben abgenommen, besonders bei Nacht. Die letzte Untersuchung, nach sieben Wochen, registrierte einen nach wie vor guten Zustand. Insgesamt war die Patientin zufrieden mit der Therapie. Alle untersuchten Parameter zeigten eine teilweise deutliche Besserung (siehe Abbildung Nr. 1). Die BSG zeigte die folgenden Werte (mm in der ersten Stunde): vor der Studie 28, nach drei Wochen 5, nach sieben Wochen 20.

- Pat. 4, E.U.,
- Alter: 41 Jahre
- Krankheitsdauer: 20 Jahre
- Rheumafaktoren: positiv
- ARA-anatomisches Stadium: II
- ARA-funktionelles Stadium: II.

Nach einer Woche Therapie nahmen die Ellenbogenschmerzen zu. Die Ellenbogengelenke waren geringgradig angeschwollen und etwas überwärmt. Nach zwei Wochen fühlte sich die Patientin psychisch schlecht und gab eine Zunahme der Schmerzen in der HWS und BWS sowie im Hüftbereich an. Nach drei Wochen war der klinische Zustand noch schlechter. Die rechte Hand und der rechte Fuß waren schmerzhafter geworden. Im Fingergrundgelenk des vierten Fingers rechts nahm die Schwellung zu. Beide Schultern waren schmerzhafter und weniger beweglich. Prätibial rechts bestand Druckschmerz und Parästhesien. Das Fieber stieg vorübergehend bis auf 38,5°C. Nach fünf Wochen waren die Hüftschmerzen so stark, daß die Patientin sich nicht mehr selbständig versorgen konnte. Die Morgensteifigkeit stieg auf über drei Stunden. Nach sieben Wochen haben sich die Symptome wieder gebessert. Der Zustand war vergleichbar mit dem vor der Therapie. Die Patientin glaubt nicht, daß die Therapie ihr geholfen hat. Die klinischen Parameter spiegeln die geschilderte Entwicklung wider (Abbildung Nr. 2). Die BSG betrug (mm in der ersten Stunde) 12 am Anfang der Therapie, 20 nach drei Wochen und 10 nach sieben Wochen.

- Pat. 6, 8.L.,♀
- Alter: 51 Jahre
- Krankheitsdauer: 4 Jahre
- Rheumaserologie: negativ
- ARA-anatomisches Stadium: II
- ARA-funktionelles Stadium: II.

Nach einer Woche Therapie (drei Injektionen) nahmen die Ober- und Unterarmschmerzen sowie die Knie-schmerzen ab. Die Schmerzen beim Treppenherabsteigen sowie die Schmerzen beim Aufwachen wurden geringer. Die Schwellung im linken Handgelenk nahm ab. Nach zwei Wochen war die Besserung deutlich und umfaßte beide Handgelenke, die linke Schulter und die Knie. Die Schmerzen im Fingergrundgelenk II und III links waren verschwunden. Durch diese positive Entwicklung erfüllte die Patientin von nun an die Kriterien des Stadiums I der ARA-Funktionsskala. Zwei Wochen nach Beendigung der Therapie bestanden überhaupt keine Ruheschmerzen mehr, die Schwellung des linken Handgelenks hatte weiter abgenommen. Bei der letzten Untersuchung, sieben Wochen nach Beginn der Therapie, war der gesundheitliche Zustand nach wie vor sehr gut. Die Schmerzen beim Aufwachen waren fast verschwunden. Die Patientin war sehr zufrieden mit der Therapie. Alle klinischen Parameter bis auf die linke Greifkraft zeigten eine lineare Besserung (siehe Abbildung Nr. 3). Die BSG (mm in der ersten Stunde) zeigte folgende Werte: Vor der Studie 30, nach drei Wochen 26 und nach sieben Wochen 43.

- Pat. 8, P.H.,♀
- Alter: 47 Jahre
- Krankheitsdauer: 7 Jahre
- Rheumafaktoren: positiv
- ARA-anatomisches Stadium: II
- ARA-funktionelles Stadium: II.

Die Patientin merkte nach einer Woche Therapie eine deutliche Besserung, die sich hauptsächlich an den Händen bemerkbar machte, wo die Ruheschmerzen und die Schmerzen bei der Bewegung verschwunden waren. Auch die Beweglichkeit nahm in diesem Bereich zu. An den Füßen trat keine Besserung ein. Die Morgensteifigkeit war unverändert. Die Patientin schlief nachts etwas länger. Nach zwei Wochen war der Zustand unverändert. Am Ende der dritten Woche trat eine leichte Verschlechterung ein, die sich hauptsächlich in passiven und aktiven Schmerzen an beiden Ellenbogen äußerte. Nach fünf Wochen nahm die Morgensteifigkeit von 20 auf 30 Minuten zu. Sämtliche Zehengrundgelenke, das rechte Knie, beide Schultern und der linke Ellenbogen waren schmerzhaft. Die Schwellung im Fingergrundgelenk II und III rechts nahm zu. Nach sieben Wochen hatten sich lediglich die Schmerzen in der rechten Schulter gebessert. Die Patientin merkte eine Besserung nur nach der ersten Therapiewoche, die aber nicht anhielt. Die Parameter spiegeln im allgemeinen die Empfindungen der Patientin wider (Abbildung Nr. 4). Zu vermerken ist eine Hypersomnie, die nach der ersten Therapiewoche eingetreten ist und nachher rückläufig war. Die BSG zeigte folgende Werte (mm in der ersten Stunde): vor der Studie 34, nach drei Wochen 20 und nach sieben Wochen 45.

- Pat. 10, E.W., ♀
- Alter: 46 Jahre
- Krankheitsdauer: 9 Jahre
- Rheumafaktoren: nicht nachweisbar
- ARA-anatomisches Stadium: II
- ARA-funktionelles Stadium: I.

Nach der ersten Therapiewoche blieb der Zustand unverändert. Nach zwei Wochen fühlte sich die Patientin besser. Der Schmerz im Daumenendgelenk rechts war verschwunden; das rechte Handgelenk sowie die beiden Schultern waren weniger schmerzhaft. Nach drei Wochen war der Zustand unverändert. Nach fünf Wochen trat eine leichte Verschlechterung ein. Die linke Schulter und das Daumengrundgelenk links waren schmerzhaft bei der Bewegung. Nach sieben Wochen war der Zustand vergleichbar mit dem vor der Therapie. Neu aufgetreten war ein Rheumaknoten von 2 cm Durchmesser am rechten Unterarm. Die Patientin glaubt nicht, daß die Therapie ihr geholfen hat. Die klinischen Parameter sind in der Abbildung Nr. 5 eingetragen. Die BSG betrug 18, 10, 28 (■ in der ersten Stunde).

3.3 Klinischer Verlauf bei den mit Placebo behandelten Patienten

Die mit Placebo behandelten Patienten zeigten ebenfalls unterschiedliche Krankheitsverläufe. In einem Fall war eine deutliche und nachhaltige Besserung zu beobachten, eine Patientin zeigte einen unveränderten Verlauf, eine Patientin zeigte einen fluktuierenden Verlauf mit einer vorübergehenden Verschlechterung, eine Patientin fühlte sich am Ende der Therapie schlechter und bei einer Patientin haben wir die Therapie wegen unerwünschter Wirkungen abgebrochen. Im einzelnen wurden folgende Krankheitsverläufe beobachtet:

- Pat. 2. J.P.,
- Alter: 51 Jahre
- Krankheitsdauer: 20 Jahre
- Rheumafaktoren: nicht nachweisbar
- ARA-anatomisches Stadium: III
- ARA-funktionelles Stadium: II.

Schon nach der zweiten Injektion merkte der Patient eine Besserung des allgemeinen Befindens. Er konnte wieder die Treppen normal absteigen, was ihm vorher wegen der Knieschmerzen nur rückwärts möglich war. Die Morgensteifigkeit nahm geringfügig ab. Er ist wesentlich gelenkiger geworden. Psychisch fühlte sich der Patient auch besser. Nach zwei Wochen hatten die Schmerzen und die Schwellung im linken Handgelenk abgenommen. Nach drei Wochen hatte die Morgensteifigkeit von ursprünglich 30 Minuten auf 15 Minuten abgenommen. Die Knie und Ellenbogen waren gelenkiger. Nach fünf Wochen fühlte sich der Patient insgesamt sehr gut. Schulter-, Knie- und Ellenbogenschmerzen hatten deutlich abgenommen. Er konnte besser gehen. Nach sieben Wochen waren die Ruheschmerzen in den Zehengrundgelenken verschwunden. Der Patient berichtete, daß, seit er rheumakrank sei, er sich noch nie so wohl gefühlt habe wie zur Zeit. Alle klinischen Parameter zeigten ausnahmslos eine deutliche Besserung. Die Punktzahl der Gelenkschmerzen sank von 71 auf 13, der Ritchie-Index sank von 27 auf 10, die Morgensteifigkeit reduzierte sich von 30 Minuten auf 10 Minuten (siehe Abbildung Nr. 6). Die in der ersten Stunde gemessene BSG betrug vor der Therapie 5 mm, nach drei Wochen 30 mm und nach sieben Wochen 6 mm.

- Pat. 3, U.C.,♀
- Alter: 63 Jahre
- Krankheitsdauer: 9 Jahre
- Rheumafaktoren: positiv
- ARA-anatomisches Stadium: II
- ARA-funktionelles Stadium: II.

Eine Stunde, nachdem die Patientin die erste Injektion bekommen hatte, traten Übelkeit und Atemnot ein. Sie mußte dabei nicht erbrechen. Diese Symptome haben drei Stunden angedauert. Dann bekam sie einen Schweißausbruch. Nachtsüber konnte sie gut schlafen. Am nächsten Tag war sie beschwerdefrei. Aufgrund dieser Symptomatik und unter Berücksichtigung der Zurückhaltung der Patientin gegenüber der Therapie haben wir uns entschlossen, die Studie abubrechen.

- Pat. 5, S.M.,♀
- Alter: 52 Jahre
- Krankheitsdauer: 4 Jahre
- Rheumafaktoren: positiv
- ARA-anatomisches Stadium: III
- ARA-funktionelles Stadium: II.

Nach einer Woche Therapie hatten die Schmerzen in der linken Schulter, die sie am meisten belasteten, abgenommen. Die Schwellung am rechten Handgelenk war geringer geworden und am Tag der Untersuchung bestand nach Patientenangaben überhaupt keine Morgensteifigkeit mehr (ursprünglich eine Stunde). Nach zwei Wochen fühlte sich die Patientin besser. Die Hände waren gelenkiger. Die passiven und aktiven Schmerzen an den Füßen waren verschwunden. Lediglich die linke Schulter und die Ellenbogen waren noch deutlich entzündet. Die Morgensteifigkeit lag bei 15 Minuten. Nach drei Wochen fühlte sich die Patientin nach wie vor gut. Am Ende der fünften Woche bekam sie einen starken Krankheits-schub. Schmerzen und Schwellungen nahmen drastisch zu. Die Morgensteifigkeit stieg auf über 180 Minuten. Die Patientin wurde arbeitsunfähig. In der nachfolgenden Woche ging es ihr allmählich besser. Nach einer Woche war sie wieder arbeitsfähig. Die letzte Untersuchung nach sieben Wochen ergab einen Zustand, der vergleichbar mit dem vor dieser Exacerbation war. Die Patientin glaubt, daß sie auf Grund der Therapie sich schneller nach dem Schub erholt hat. Die klinischen Parameter sind aus der Abbildung Nr. 7 zu entnehmen. Die in der ersten Stunde gemessene BSG betrug 20 mm vor der Therapie, 12 mm nach drei Wochen und 22 mm nach sieben Wochen.

- Pat. 7, T.E.,♀
- Alter: 49 Jahre
- Krankheitsdauer: 4 Jahre
- Rheumafaktoren: positiv
- ARA-anatomisches Stadium: II
- ARA-funktionelles Stadium: III.

Nach zwei Wochen Therapie war eine leichte allgemeine Besserung eingetreten. Das rechte Handgelenk und das linke Sprunggelenk führten in der Arthritissymptomatik. Nach drei Wochen waren die zwei obengenannten Gelenke deutlich geschwollen und sehr schmerzhaft. Nach fünf Wochen fühlte sich die Patientin minimal besser. Nach sieben Wochen fühlte sie sich wiederum eindeutig schlechter. Alle bei der ersten Untersuchung festgestellten Gelenkschmerzen und Schwellungen hatten zugenommen. Die Morgensteifigkeit war von 1 auf 1,5 Stunden gestiegen. Die Patientin hat sich nach der gesamten Therapie schlechter gefühlt. Die klinischen Parameter stehen teilweise in Widerspruch mit den Aussagen der Patientin (Abbildung Nr. 8). Das ist so zu erklären, daß trotz einer absoluten Verringerung der Zahl an schmerzhaften Gelenken ein einziges Gelenk, nämlich das rechte Handgelenk, so schmerzhaft und entzündet war, daß die Patientin sich insgesamt schlechter fühlte. Die BSG war konstant um 12 mm in der ersten Stunde (10, 13, 12).

- Pat. 9, M.S.,♀
- Alter: 27 Jahre
- Krankheitsdauer: 2,5 Jahre
- Rheumafaktoren: nicht nachweisbar
- ARA-anatomisches Stadium: II
- ARA-funktionelles Stadium: II.

Nach der ersten Therapiewoche fühlte sich die Patientin psychisch besser. Das linke Daumengrund- und Daumenendgelenk ist beweglicher geworden. In den Nächten nach der Injektion schlief sie etwas länger. Die Kontrollen nach zwei, drei, fünf und sieben Wochen ergaben keine wesentlichen Veränderungen des gesundheitlichen Zustandes. Die klinischen Parameter zeigten keine entscheidenden Veränderungen, bis auf die Zahl der Gelenke mit Ruheschmerzen, die von 34 auf 19 sank (siehe Abbildung Nr. 9). Die BSG war konstant um 10 mm in der ersten Stunde (7, 9, 10).

3.4 Zusammenfassung des klinischen Verlaufes

Patienten, die mit TP-5 behandelt wurden:

- Ö.L. deutliche Besserung.
- E.S. deutliche Besserung.
- P.H. vorübergehende Besserung.
- E.W. unverändert.
- E.U. fluktuierend; vorübergehend bettlägrig.

Patienten, die mit Placebo behandelt wurden:

- J.P. deutliche Besserung.
- S.M. leichte Besserung; vorübergehender Krankheitsschub
- M.S. unverändert.
- T.E. verschlechtert.
- U.C. Therapie abgebrochen wegen Nebenwirkungen.

Die Abbildung Nr. 10 zeigt graphisch die therapeutische Wirkung im Verlauf der Studie für alle zehn Patienten.

Sämtliche Werte von den untersuchten klinischen Parametern wurden in den Tabellen Nr. 5 und Nr. 6 eingetragen.

Die uns sehr wichtigen Patientenaussagen am Ende der Therapie wurden in der Tabelle Nr. 7 dargestellt. Sie spiegeln nach unserer Auffassung die therapeutische Wirkung sehr genau und konkret wider.

In der Tabelle Nr. 8 wurden die wichtigsten Laborwerte, die im Verlauf der Studie bestimmt worden sind, eingetragen. Eine Korrelation zu der klinischen Symptomatik bleibt meistens aus.

3.5 Statistische Auswertung

Das Patientenkollektiv wurde nach zwei Alternativenmerkmalen mit jeweils zwei Ausprägungen gegliedert.

- Merkmal eins: Therapeutische Wirkung. Ausprägungen: Positiv; Nicht positiv. Unter einer "nicht positiven" therapeutischen Wirkung verstehen wir ein verschlechtertes oder unverändertes Krankheitsbild, sowie das Auftreten von Nebenwirkungen.

- Merkmal zwei: Art der Therapie. Ausprägungen: TP-5; Placebo.

Die Vierfeldertafel (43, 71) würde so aussehen.

Therapeutische Wirkung	Art der Behandlung	TP-5	Placebo
nicht positive		a = 3	b = 3
positive		c = 2	d = 2

Die Besetzungszahlen der Vierfeldertafel zeigen eindeutig, daß die zwei Merkmale unabhängig sind. Die relativen Häufigkeiten sind gleich. Zwischen der Art der Therapie und der therapeutischen Wirkung besteht keine Korrelation. Das wird auch durch die Verteilung in der Abbildung Nr. 11 bestätigt.

3.6 Nebenwirkungen

Im Laufe der Studie wurden bei drei Patienten Phänomene beobachtet, die als mögliche Nebenwirkungen angesehen werden können.

Bei je einem Patienten der TP-5 bzw. Placebo-Gruppe beobachteten wir leichte Formen der Hypersomnie. Diese trat nach der ersten Injektion ein und wurde von den Patienten als tieferer und längerer Schlaf empfunden. Sie bezog sich auf die physiologische Nachtschlaferperiode. Eine Adynamie war damit nicht verbunden. Ab der zweiten Therapiewoche hat sich die Hypersomnie nicht mehr bemerkbar gemacht. Die Patienten haben sich in ihrem allgemeinen Befinden nicht beeinträchtigt gefühlt.

Eine Patientin, die mit Placebo behandelt wurde, klagte eine Stunde nach der ersten Injektion über Nausea, Atemnot und Schweißausbrüche. Am nächsten Tag waren die Symptome verschwunden. Die Laborwerte zeigten keine Auffälligkeiten. Wir haben uns veranlaßt gefühlt, die Therapie abubrechen, in erster Linie, weil die Patientin keine Motivation mehr gezeigt hat, an der Studie weiterhin teilzunehmen.

4. Diskussion

Wir haben eine klinische Studie durchgeführt, um den therapeutischen Wert einer erfolgversprechenden Substanz zu überprüfen.

Die Immunmodulation scheint eine Möglichkeit zu sein, in den ätiopathogenetischen Mechanismus der chronischen Polyarthrits anzugreifen. Die Wiederherstellung des Immungleichgewichtes könnte theoretisch als eine kausale Behandlung angesehen werden, wenn man davon ausgeht, daß die bei der c.P. beobachtete Immundysregulation auch ihre Ursache darstellt.

Thymopentin ist nur eine aus einer Reihe von biologischen Substanzen, die eine Immunmodulation bewirken. Im Gegensatz zu den bisherigen thymopoetinhaltigen Extrakten bietet das synthetische Thymopentin den Vorteil einer großen Reinheit, einer genauen Dosierbarkeit sowie einer geringen Allergisierung.

Theoretische Überlegungen, biologische Versuche, Tier- und klinische Experimente ließen den therapeutischen Wert des Thymopentins vermuten und zeigten seine gute Verträglichkeit.

4.1 Problematik der Anwendung der Immunmodulation in der Behandlung der c.P.

Es ist anerkannt, daß die Wechselbeziehungen zwischen den verschiedenen Komponenten des Immunsystems sehr vielseitig und zur Zeit teilweise unbekannt sind. Das erklärt, warum eine selektive Beeinflussung des Immunsystems durch pharmakologische Substanzen oft erfolglos geblieben ist.

Es hat sich gezeigt, daß neben der chemischen Zusammensetzung von Immunmodulatoren die Dosis, die Verabreichungsart und die immunologischen Ausgangsfaktoren eine entscheidende Rolle bezüglich der erwünschten Wirkung spielen.

Es bleibt noch zu klären, inwiefern eine Normalisierung des Immunstatus auch eine Besserung von klinischen Symptomen nach sich zieht. Unklar ist auch, warum oft eine Normalisierung des von uns erfaßten Immunstatus ausbleibt, obwohl die klinischen Symptome positiv beeinflußt sind.

4.2 Problematik der Beurteilung einer

Behandlung bei der chronischen

Polyarthrit

Die Beurteilung von therapeutischen Auswirkungen bei der c.P. ist erschwert durch die Tatsache, daß die Krankheit schubweise verläuft und oft spontan remittiert.

Ein nicht zu vernachlässigender Faktor bei der Beurteilung ist der Placeboeffekt, der bei chronisch verlaufenden Krankheiten wie der c.P. wichtig sein kann. Der Placeboeffekt bei i.v. verabreichten Mitteln scheint ausgeprägter zu sein. Das erklärt, warum wir uns für eine kontrollierte, randomisierte Doppelblindstudie entschieden haben.

Eine ausführliche Anamnese, rigorose Aufnahmekriterien, genaue und engmaschige Untersuchungen sowie umfassende Laborkontrollen wurden angewendet, um die therapeutische Wirkung möglichst genau zu dokumentieren.

4.3 Vergleich von Ergebnissen anderer Studien mit unseren Ergebnissen

Einige von den bisher gewonnenen Ergebnissen wurden bestätigt.

Thymopentin wird offensichtlich gut vertragen. Ein leichter und flüchtiger Fall von Hypersomnie war die einzige beobachtete Nebenwirkung. Wenn man berücksichtigt, daß die Placebo-Gruppe ebenfalls einen ähnlichen Fall bot, dann kann man sich überlegen, ob die Hypersomnie nicht eher durch den Streß oder die vagale Reaktion, die durch die Haut- und Gefäßverletzung verursacht ist, als durch Thymopentin selbst.

Die gemessenen Laborwerte veränderten sich während der Therapie nicht signifikant. Das ist ein zusätzlicher Hinweis für eine gute Verträglichkeit des Thymopentins.

Aus der Bewertung der statistischen Tests geht auch hervor, daß die therapeutische Wirkung von Thymopentin sich nicht in signifikanter Weise von Placebo unterscheidet.

Unsere sich an einer begrenzten Zahl von Patienten orientierende Studie konnte somit keine therapeutische Wirkung für Thymopentin nachweisen.

Auf Grund der guten Verträglichkeit sind wir der Meinung, daß klinische Versuche über längere Zeit - drei bis sechs Monate - mit höheren Dosen - bis 100 mg pro Injektion - zu verantworten sind.

Die Tatsache, daß die subkutane Verabreichung bei Herpes Simplex Patienten neben der Besserung von klinischen Symptomen auch eine erfaßbare positive Veränderung des Immunsystems bewirkt hat, läßt vermuten, daß auch dieser Verabreichungsmodus bei der c.P. von therapeutischem Interesse sein kann. Die Belastung des Patienten wäre außerdem auch geringer.

Die Kombination von Thymopentin mit einem Basistherapeutikum ist nicht empfehlenswert, da sie die Beurteilung der Wirkung von Thymopentin erschwert.

Die Studie bestätigt auch die relativ ausgeprägte Placebo-Wirkung von i.v. verabreichten Medikamenten bei der c.P.

Wir glauben deswegen, daß das Doppelblindsystem auch für zukünftige Studien die geeignete Methode ist.

Thymopentin bietet theoretisch eine interessante Behandlungsmöglichkeit der chronischen Polyarthritiden, wird gut toleriert, bedarf aber nach unserer Auffassung noch weiterer klinischer Versuche mit unterschiedlichen Dosen und Verabreichungswegen, damit seine therapeutische Wirksamkeit nachgewiesen werden kann.

Es wurde eine Placebo-kontrollierte, randomisierte Doppelblindstudie durchgeführt, um festzustellen, inwieweit das Thymopentin, ein synthetisches Thymushormonpräparat, von therapeutischen Nutzen bei der Behandlung der chronischen Polyarthrititis ist. In die Studie wurden zehn Patienten, die an einer gesicherten c.P. leiden, einbezogen. Alle Patienten wurden zusätzlich zu Thymopentin mit einer Erhaltungsdosis eines Goldpräparates und einem nichtsteroidalen Antirheumatikum in konstant-bleibender Dosis behandelt.

Fünf Patienten erhielten Thymopentin i.v. in einer Dosis von 50 mg dreimal wöchentlich während drei aufeinander folgender Wochen. Die weiteren fünf Patienten erhielten Placeboinjektionen (sterile, isotone Kochsalzlösung). Eine klinische Untersuchung mit Berücksichtigung von zwölf klinischen Parametern sowie hämatologischen Untersuchungen und Harnstatus bzw. Harnsediment wurde vor, während und nach der Behandlung durchgeführt.

Bei den mit TP-5 behandelten Patienten wurden keine nennenswerten Nebenwirkungen beobachtet. Bei einem mit Placebo behandelten Patienten wurde die Behandlung abgebrochen wegen Dyspnoe und Schweißausbrüchen.

Die Auswertung ergab keine Unterschiede zwischen der Wirkung von Thymopentin und der von Placebo. Eine therapeutische Wirkung von Thymopentin konnte somit in dieser als Pilotstudie anzusehenden Untersuchung nicht nachgewiesen werden.

Die therapeutische Anwendung von Thymopentin in der von uns verwendeten Dosis halten wir für unbedenklich. Weitere klinischen Studien zur Überprüfung der therapeutischen Wirksamkeit des Thymopentins sind nach unserer Auffassung notwendig.

- 1) Audhya TK, Schlesinger DH, Goldstein G (1981): Complete Amino Acid Sequences of Bovine Thymopoietins 1, 2 and 3: Closely Homologous Polypeptides; *Biochemistry* 20, S. 6195-6200.
- 2) Audhya TK, Goldstein G (1985): Stability Considerations and Potency by Various Routes of Administration; *Surv. Immunol. Res.* 4: Suppl. 1, S. 17-23.
- 3) Aiuti F, Businco L, Rossi P, Quinti I (1980): Response to Thymopoietin Pentapeptide in Patient with DiGeorge Syndrome; *Lancet* I:91.
- 4) Basch RS, Goldstein G (1975): Antigenic and Functional Evidence for the In Vitro Inductive Activity of Thymopoietin on Thymocyte Precursors; *Ann. NY Academy Science*, S. 249-290.
- 5) Beeson PB, McDermott W (1975): *Textbook of Medicine*; Saunders Verlag Philadelphia, S. 142.
- 6) Behrend T, Lawrence JS: Die Epidemiologie der rheumatischen Erkrankungen. In: Blohmke E, Ferber Ch v, Kisker KP, Schäfer H (1977): *Handbuch der Sozialmedizin, Band II Epidemiologie und präventive Medizin*. Enke Stuttgart.
- 7) Bergesi G, Falchetti R (1977): Chemical Characterization and biological activity of a New Thymic Extract. *Folia allergol. immun. clin* 24, S. 204-209.
- 8) Bennett JC: The Etiology of Rheumatoid Arthritis, in: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB (1985): *Textbook of Rheumatology*, Saunders Philadelphia, S. 879-886.
- 9) Brackertz D: Genetik, In: Mathies H (1984): *Handbuch der inneren Medizin, Band VI. Teil 2: Rheumatologie B*, S. 9-25.

- 10) Catalano MA, Carson DA, Slovin SF, Richmann DD, Vaughn JH (1979): Antibodies to Epstein-Barr Virus Determined Antigens in Normal Subjects and in Patients with Rheumatoid arthritis; Proc. Natl. Acad. SCI (USA) 76:5825.
- 11) Clumek N, Cran S, et. al. (1985): Thymopentin in AIDS and Pre-AIDS Patients; Surv. immunol. Res. 4: Suppl 1, S. 58-62.
- 12) Copeman WSC (1964): A Short History of the Gout and the Rheumatic Diseases. Berkeley, University of California Press.
- 13) Covelli M, Lapadula G, Numo R (1981): Effects of Levamisole on T₈ and T₄ Cellpopulation; R 11: 335-339.
- 14) DeMaubeeuge J, Haneke E, et. al. (1985): Thymopentin Treatment of Herpes simplex Infections; Surv. immunol. Res. 4, Suppl. 1, S. 30-36.
- 15) DiPerri T, Laghi-Pasini F, Auteri A (1980): Immunokinetics of a Single Dose of Thymopoietin pentapeptide; J. Immunopharmacol. 2: S. 567-572.
- 16) Donner K, Zenger H, Mohr W (1981): Die operative Behandlung der Baker's cyst bei chronischen Polyarthritiden; Verh. Dtsch. Ges. Rheumatol. 7:574-578.
- 17) Feigenbaum MA, Masi AT, Kaplan SB (1979): Prognosis in Rheumatoid Arthritis. A Longitudinal Study of Newly Diagnosed Younger Adult Patients; Ann J Med. 66: 377-384.
- 18) Fiorilli M, Sirianni MC, Pandolfi F, Quinti I, Tosti U, Aiuti F, Goldstein G (1981): Improvement of Natural Killer Activity and of T Cells after Thymopoietin Pentapeptide Therapy in a Patient with Severe Combined Immunodeficiency Disease; J. Clin. Exp. Immunol. 45: 338.

- 19) Fischer E (1976): Röntgenologische Weichteil-diagnostik der rheumatoiden Polyarthritits an Händen und Füßen; Verh. Dtsch. Ges. Rheumatol. 4: 176.
- 20) Fleming A, Crown JM, Corbett M (1976): Prognostic Value of Early Features in Rheumatoid disease; Br. Med. J1: 1243-1245.
- 21) Fox RI, Fong S, Sabharwal N, Carstens SA, Kung PC, Vaughn JH (1982): Synovial Fluid Lymphocytes Differ from Peripheral Blood Lymphocytes in Patients with Rheumatoid Arthritis; J. Immunol. 128: 351-354.
- 22) Franchimont P, Bolla K. (1985): Rationale for Thymopentin as Therapeutic Agent in Rheumatoid Arthritis; Surv. Immunol. Res. 4: suppl. 1, S. 70-75.
- 23) Franchimont P, Hauwert C, Bolla K. (1985): Thymopentin in Active Rheumatoid Arthritis; Surv. Immunol. Res. 4 suppl. 1, S. 81-86.
- 24) Fridovich I (1978): The Biology of Oxygen Radicals; Science 201:875.
- 25) Friedmann N (1985): Thymopentin: Safety Overview; Surv. Immunol. Res. 4 suppl 1, S. 139-148.
- 26) Goetzl EJ, Pickett WC (1981): Novel Structural Determinates of the Human Neutrophil Chemotactic Activity of Leukotriene B; J. Exp. Med. 153:482.
- 27) Goldstein G (1966): Thymitis and Myasthenia Gravis; Lancet, S. 1164-1167.
- 28) Goldstein G, Whittingham S (1966): Experimental Autoimmune Thymitis. An Animal Model of Myasthenia Gravis; Lancet, S. 315-318.
- 29) Goldstein G, Hoffman W (1969): Endocrine Function of the Thymus Affecting Neuromuscular Transmission; Clin. Exp. Immunol. 4, S. 181-189.

- 30) Goldstein G, (1974): Reply to Bovine Thymine; Nature, Lond., S. 863-864.
- 31) Goldstein G, (1978): Mode of Action of Levamisole; J. Rheumatol., Suppl. 4, S. 142-148.
- 32) Goldstein G, Scheid MP, Boyse EA, Schlesinger DH, Van Wauwe J (1979): A Synthetic Pentapeptide with Biological Activity Characteristic of the Thymic Hormone Thymopoietin; Science 204: 1209-1310.
- 33) Goldstein G, Audhya T, (1985): Thymopoietin to Thymopentin: Experimental Studies; Surv. Immunol. Res. 4, Suppl. 1, S. 1-10.
- 34) Goldberg EH, Goldstein G, Boyse EA, Scheid MP (1981): Effect of the TP5 Analogue of Thymopoietin on the Rejection of the Male Skin by Aged and Thymectomized Female Mice. Immunogenetics 13, S. 201-204.
- 35) Goldberg EH, Goldstein G, Harman DB, Boyse EA, (1984): Contrasting Effects of Thymopentin and Splenopentin on the Capacity of Female Mice to Reject Male Skin; Transplantation 38, S. 52-55.
- 36) Harris ED, Parker HG, Radin EL, Krane SM (1972): Effects of Proteolytic Enzymes on Structural and Mechanical Properties of Cartilage; Arthritis Rheum. 15, S. 497-503.
- 37) Harris ED (1985): Rheumatoid Arthritis: The Clinical Spectrum. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge BC: Textbook of Rheumatology, Saunders Philadelphia, S. 915-916.
- 38) Harris ED (1985): Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. In: Kelley et al.: Textbook of Rheumatology, S. 886-910.
- 39) Hammerman D (1966): New Thoughts on the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. Am. J. Med. 40:1.

- 40) Henderson B, Glynn LE, Bitensky L, Chayen J (1981): Evidence for Cell Division in Synovocytes in Actuely Inflamed Rabbit Joints; *Ann. Rheum. Dis.* 40: 177-181.
- 41) Henson RA, Stern GJ, Thompson VC (1965): Thymectomy for Myasthenia Gravis; *Brain* 88: 11-28.
- 42) Jesserer H (1971): Die chronische Polyarthrititis im Alter; *Z. Altersforschung* 25/1: 21-27.
- 43) Kollegium Biomathematik NW (1976): Biomathematik für Mediziner; Springer-Verlag, Berlin, S. 10.
- 44) Konttinen YS, Reitamo S, Ranki A, Häyry P, Kankaanapää U, Wegelius D (1981): Chracterization of the Immunocompetent Cells of Rheumatoid Synovium from Tissue Sections and Eluates; *Arthritis Rheum.* 24: 71-79.
- 45) Katz WA, Alexander S, Bland JH, Blechman W, Bluhm GB, Bonebreak RA, Falbo A, Greenwald RA, Hartman S, Holbs T, Indenbaum S, Lergier JE, Lanier BG, Lightfoot RW, Phelps P, Sheon RP, Toretti D, Wenger ME, Wilske K (1982): The Efficacy and Safety of Auranofin Compared to Placebo in Rheumatoid Arthritis; *J. Rheumatol.* (Suppl.8), S. 173.
- 46) Lau CY, Goldstein G (1980): Functional Effects of Thymopoietin 32-36 (TP5) on Cytotoxic Lymphocyte Precursor Units (CLP-U); *J. Immun.* 124: 1861-1865.
- 47) Lebowitz WB (1963): The Heart in Rheumatic Arthritis (Rheumatoid Disease). A Clinical and Pathological Study of Sixty-two Cases; *Ann. Intern. Med.* 58: 102.
- 48) Lemmel EM, Botzenhardt U (1984): Immunätiopathogenese. In: Mathies H: *Handbuch der inneren Medizin*, Band VI, Teil 2, *Rheumatologie* B, Springer-Verlag Berlin, S. 4-9.

- 49) Lemmel EM, Botzenhardt U (1984): Laboratoriumsdiagnose. In: Mathies H: Handbuch der inneren Medizin, Band VI, Teil 2, Rheumatologie B, Springer-Verlag Berlin, S. 125-128.
- 50) Malaise MG, Franchimont P, Bach-Andersen R, Gerber H, Stocker H, Hauwaert C, Daneskiold-Samsøi B, Gross D, Gerschpacher H, Bolla K (1985): Treatment of Active Rheumatoid Arthritis with Slow Intravenous Injections of Thymopentin; The Lancet, 13.05.85, S. 832-836.
- 51) Mathies H (1984): Medikamentöse Therapie. In: Handbuch der inneren Medizin, Band VI, Teil 2, Rheumatologie B, Springer-Verlag Berlin, S. 177-181.
- 52) Mathies H, Wagenhäuser FJ, Siegmeth W (1980): Richtlinien zur Therapie rheumatischer Erkrankungen, Bd. 5, Compendia Rheumatologica, EULAR, Basel.
- 53) Mc Carthy DJ (1985): Differential Diagnosis of Arthritis. In: Arthritis and Allied Conditions, X Edition, Lea & Febiger Verlag, Philadelphia, S. 42.
- 54) Menzies J, Steffen C, Kolarz G, Kojer M, Smollen J (1978): Demonstration of Anti-Collagen Antibodies in Rheumatoid Arthritis Synovial Fluid by 14 C Radioimmunoassay; Arthritis Rheum. 21: 243.
- 55) Mohr W (1984): Morphologie. In: Handbuch der inneren Medizin, Band VI, Teil 2, Rheumatologie B, Springer-Verlag Berlin, S. 30. Herausgeber: Mathies H.
- 56) Mohr W (1984): Morphologie. In: ..., S. 38-39.
- 57) Mohr W (1984): Morphologie. In: ..., S. 46.
- 58) Mongan ES, Cass RM, Jacox RF, Vaughan JH (1969): A Study of the Relation of Seronegative and Seropositive Rheumatoid Arthritis to Each Other and to Necrotizing Vasculitis; Am. J. Med. 47: 23-35.

- 59) Müller W, Schilling F (1982): Differentialdiagnose rheumatischer Erkrankungen, 2. Aufl., Aesopus-Verlag, Basel.
- 60) Pearson CM, Wood FD, Tavaka A (1964): Adjuvant and Arthriogenic Effects of Some Fractions of Wax D from Mycobacteria; Arthritis Rheum. 7: 746.
- 61) Pinalis RS (1972): Traumatic Arthritis and Allied Conditions. In: Hollander JL, McCarthy DJ: Arthritis and Allied Conditions, Lea & Febiger, Philadelphia, S. 1391-1410.
- 62) Potter TA, Kuhns JG (1958): Rheumatoid Tenosynovitis; J. Bone Joint Surg. 40 A: 1230-1235.
- 63) Rainer F, Siegmeth W (1984): Klinik. In: Mathies H: Handbuch der inneren Medizin, Band VI, Teil 2, Rheumatologie B, Springer-Verlag Berlin, S. 63.
- 64) Rainer F, Siegmeth W (1984): Klinik. In ..., S. 71.
- 65) Rainer F, Siegmeth W (1984): Klinik. In ..., S. 108-109.
- 66) Rainer F, Siegmeth W (1984): Klinik. In ..., S. 112.
- 67) Ritchie DM, Boyle JA et al. (1968): Clinical Studies with an Articular Index for the Assessment of Joint Tenderness in Patients with Rheumatoid Arthritis; Quart. J. Med. 37: 393-406.
- 68) Rothenberger H, Zimmerman TS, Spiegelberg HL, Vaughn JH (1977): Leucocyte Procoagulant Activity: Enhancement of Production in vitro by IgG and Antigen-Antibody Complexes; J. Clin. Invest. 59: 549.
- 69) Ruddy S, Britton MC, Schur PH, Austen KF (1969): Complement Components in Synovial Fluid: Activation and Fixation in Seropositive Rheumatoid Arthritis; Ann. NY. Acad. Sci. 168: 161.

- 70) Ruffer MA, Rietti A (1912): On Osseous Lesions in Ancient Egyptians; J. Pathol. Bacteriol. 16: 439.
- 71) Sachs L (1982): Statistische Methoden; Springer-Verlag, S. 67.
- 72) Schattenkirchner M, Kaik B, Müller-Fassbender H, Rau R, Zeidler H (1982): Auranofin and Sodium Aurothiomalate in the Treatment of Rheumatoid Arthritis - A Double-blind, Comparative, Multicenter Study. J. Rheumatol. (Suppl. 8) 9: 184-189.
- 73) Schilling F (1984): Röntgendiagnostik. In: Mathies H: Handbuch der inneren Medizin, Band VI, Teil 2, Rheumatologie B, Springer-Verlag Berlin, S. 128-177.
- 74) Scheid MP, Goldstein G, Boyse EA (1975): Differentiation of T-Cells in Nude Mice; Science 190: 1211.
- 75) Schlegel B, Hoch S (1970): Katamnestiche Untersuchungen zur primär chronischen Polyarthritis; Univ. Druck München.
- 76) Schlesinger DH, Goldstein G (1975): The Amino Acid Sequence of Thymopoietin 2; Cell 5, S. 361-365.
- 77) Schmidt KL (1975): Rheumatische Arthritis. Med. Welt 26: 2250-2255.
- 78) Schwab JH, Anderle SK, Yank CH (1977): Arthritis in Rats after Systemic Injection of Streptococcal Cells or Cell Walls; J. Exp. Med. 146:1585.
- 79) Sharpe RM (1976): HCG-induced Decrease in Availability of Rat testis Receptors; Nature, Lond. 264, S. 644-646.
- 80) Siegmeth W, Eberl R (1976): Organmanifestationen und Komplikationen bei der chronischen Polyarthritis; Documenta Geigy, Ciba Geigy Limited, Basel.

- 81) Siegmeth W, Tausch G, Eberl R (1973): Sekundäre Amyloidose bei chronischer Polyarthrit. Mitteilung an der Tagung der Gesellschaft für innere Medizin Wien, 22.11.1973.
- 82) Simpson JA (1958): An Evaluation of Thymectomy in Myasthenia Gravis. Brain 81, S. 112-144.
- 83) Soranus of Ephesus: On Acute and on Chronic Diseases. Translated in Latin by Caelius Aurelianus (5th Century A.D.). English Translation by Drabkin IE; University of Chicago Press (1950), S. 923-929.
- 84) Stastny P (1978): Association of the B-Cell Alloantigen DRw4 with the Rheumatoid Arthritis; New Engl. J. Med., S. 298: 869-871.
- 85) Steinbrocker, O, Traeger CH, Batterman RC (1949): Therapeutic Criteria in Rheumatoid Arthritis; JAMA 140: 659.
- 86) Symoens J, DeCree J, Bever W van, Jansse PAJ (1979): A Basic Antirheumatic Drug; Clin. Rheum. Dis. 5: 603-629.
- 87) Symoens J, DeCree J, Bever W van, Jansse PAJ (1979): Levamisole, an Agent with Multiple Actions. In: Goldberg ME (ed): Pharmacological and Biochemical Properties of Drug Substances, Vol. 2. American Pharmaceutical Association, Washington, S. 407-464.
- 88) Tischio JP, Patrick JE, Weintraub HS, Chasin M, Goldstein G (1979): Short in vitro Half-Life of Thymopoietin Pentapeptide in Human Plasma. Int. J. Peptide Protein Res. 14: 479-484.
- 89) Thumb N (1983): Medikamentöse Therapie. In: Mathies H: Handbuch der inneren Medizin, Band VI, Teil 2, Rheumatologie A, Springer-Verlag Berlin, S. 366.

- 90) Van de Putte LBA, Hegt VN, Overbeek TE (1977): Activators and Inhibitors of Fibrinolysis in Rheumatoid and Non-Rheumatoid Synovial Membranes; *Arthritis Rheum.* 20: 671.
- 91) Ward PA, Zvaifler NJ (1971): Complement-Derived Leucotactic Factors in Inflammatory Synovial Fluids of Humans; *J. Clin. Invest.* 50: 606.
- 92) Weiss P, Stocker H (1985): Safety of Thymopentin; *Surv. Immunol. Res.* 4, Suppl. 1, S. 149-154.
- 93) Weksler ME, Innes JB, Goldstein G (1978): Immunological Studies of Aging. IV. The Contribution of Thymic Involution to the Immune Deficiencies of Aging Mice and Reversal with Thymopoietin 32-36; *J. Exp. Med.* 148: 996-1006.
- 94) Wooley PH, Griffin J, Panayi GS, Batchelor JR, Welsh KH, Gibson TJ (1980): HLA-DR Antigens and Toxic Reactions to Sodium Aurothiomalate and D-Penicillamine in Patients with Rheumatoid Arthritis. *New Engl. J. Med.* 303: 300.
- 95) Záruba K, Grob PJ, Bolla K (1985): Thymopentin as Adjuvant to Hepatitis B Vaccination in Formerly Non- or Hypo-responding Hemodialysis Patients; *Surv. Immunol. Res.* 4, Suppl. 1, S. 102-106.

Tabelle Nr. 1

Aufstellung der in der Differentialdiagnose der chronischen Polyarthritiden wichtigen Krankheitsbilder

Kollagenosen im engeren Sinne	- Lupus erythematosus und Sonderformen - Sharp Syndrom - Dermatomyositis - Sklerodermie
Morbus Reiter Arthritis psoriatica Rheumatisches Fieber	- Colitis Ulcerosa
Enteropathische Arthritiden	- Morbus Crohn - Morbus Whipple
Infektarthritiden (Erreger)	- TBC - Bakterien (Yersinia, Gonokokken) - Lyme Spirochäten - Viren (Hepatitis B, Mumps, Röteln) - Pilze
Mechanisch bedingte Arthritiden	- Tendinitis - Meniskusläsionen
Neurologische Erkrankungen	- Neuroarthropathie (Charcot)
Metabolische Erkrankungen	- Arthritis urica - Chondrocalzinose - Ochronose - Alkaptonurie - Hämochromatose - Amyloidose
Tumoren	- Synovitis villonodularis pigmentosa - Synovia Sarkom - Knochen Sarkom
Paraneoplastisch	- Leukämien - Multiples Myelom
Gerinnungsstörungen	- Hämophilie A
Andere	- Polymyalgia rheumatica - Palindrome Rheumatismus - Aseptische Knochennekrose - Osteoarthropathie hypertrophante pneumonique

Tabelle 2

Diagnostische Kriterien für die chronische Polyarthrit
American Rheumatism Association. Revision 1958

- 1) Morgendliche Steifheit
- 2) Bewegungs- oder Druckschmerz: mindestens 1 Gelenk (ärztlich festgestellt).
- 3) Weichteilschwellung und/oder Erguß (nicht nur Knochenverdickung): mindestens 1 Gelenk (ärztlich festgestellt).
- 4) Schwellung mindestens eines weiteren Gelenkes. Freies Intervall max. 3 Monate (ärztlich festgestellt).
- 5) Bilateral-symmetrische Gelenkschwellung (nicht Fingerendgelenke; im Bereich der Finger-Mittel- und Grundgelenke und der Zehen-Grundgelenke wird keine absolute Symmetrie verlangt). Dauer der Symptome 1-5 mindestens 6 Wochen.
- 6) Subkutane Knoten über Knochenvorsprüngen, Streckmuskeln oder juxta-artikulär (ärztlich festgestellt).
- 7) Typische Röntgenbefunde, mindestens gelenknahe Osteoporose.
- 8) Positiver Rheumafaktortest mit einer bei normalen Kontrollen max. 5% positiv reagierenden Methode.
- 9) Synovialflüssigkeit; schwaches Muzin-Präzipitat.
- 10) Charakteristische histologische Veränderungen der Synovialmembran.
- 11) Charakteristische histologische Veränderungen in subkutanen Knoten.

Tabelle 3

Kriterien, die eine chronische Polyarthrits ausschließen
American Rheumatism Association. Revision 1958

- 1) Typisches Exanthem des Lupus erythematosus disseminatus.
- 2) Hohe Konzentration von LE-Zellen im Blut.
- 3) Histologischer Nachweis der Periarteriitis nodosa.
- 4) Schwäche der Nacken-, Rumpf- und Rachenmuskulatur bei Dermatomyositis
- 5) Sichere generalisierte Sklerodermie.
- 6) Charakteristisches klinisches Bild eines rheumatischen Fiebers mit Gelenksercheinungen und eine Endocarditis.
- 7) Charakteristisches Bild einer Gicht (besonders, wenn auf Kolchizin Besserung folgt).
- 8) Tophi.
- 9) Mikrobiell verursachte Arthritis.
- 10) Bakteriologisch oder histologisch nachgewiesene Gelenkstuberkulose.
- 11) Reiter-Syndrom (Urethritis, Konjunktivitis und Arthritis).
- 12) Charakteristisches Bild eines Schulter-Hand-Syndroms.
- 13) Charakteristisches Bild einer Osteoarthropathie hypertrophische pneumonique.
- 14) Neurogene Arthropathie.
- 15) Alkaptonurie.
- 16) Nachgewiesene Sarkoidose.
- 17) Multiples Myelom.
- 18) Erythema nodosum.
- 19) Myeloische oder lymphatische Leukämie.
- 20) Agammaglobulinämie.

Vergleichsanalyse zwischen den Ausgangswerten von TP-5 und Placebo Patienten

$\bar{x}$ = arithmetischer Mittelwert

Alter (Jahren)					
TP-5			Placebo		
Max.	Min.	$\bar{x}$	Max.	Min.	$\bar{x}$
71	41	50	63	26	50

Dauer der Krankheit (Jahre)					
TP-5			Placebo		
Max.	Min.	$\bar{x}$	Max.	Min.	$\bar{x}$
20	5	11,8	20	2,5	7,9

ARA-anatomisches Stadium					
TP-5			Placebo		
Max.	Min.	$\bar{x}$	Max.	Min.	$\bar{x}$
3	2	2,2	3	2	2,4

Seropositive Fälle	
TP-5	Placebo
3	2

Zahl der Gelenke mit Schmerzen bei der Bewegung					
TP-5			Placebo		
Max.	Min.	$\bar{x}$	Max.	Min.	$\bar{x}$
53	3	29,6	54	10	28,2

Zahl der Gelenke mit Ruheschmerzen					
TP-5			Placebo		
Max.	Min.	$\bar{x}$	Max.	Min.	$\bar{x}$
31	1	13,4	38	11	26

Punktzahl der Gelenkschwellung					
TP-5			Placebo		
Max.	Min.	$\bar{x}$	Max.	Min.	$\bar{x}$
42	13	26	67	12	35,8

Ritchie Index					
TP-5			Placebo		
Max.	Min.	$\bar{x}$	Max.	Min.	$\bar{x}$
27	6	18,2	30	18	22

Morgensteifigkeit (Minuten)					
TP-5			Placebo		
Max.	Min.	$\bar{x}$	Max.	Min.	$\bar{x}$
180	15	54	60	0	36

Greifkraft (x) mmHg			
TP-5		Placebo	
re	li	re	li
122,2	108,4	121,6	107,2

Schmerz beim Aufwachen					
TP-5			Placebo		
Max.	Min.	$\bar{x}$	Max.	Min.	$\bar{x}$
8	3	6	8	5	6

Globaler Schmerz					
TP-5			Placebo		
Max.	Min.	$\bar{x}$	Max.	Min.	$\bar{x}$
5	3	4,6	7	5	5,4

TABELLE 5

Ergebnisse

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Zahl der Gelenke mit Schmerzen bei der Bewegung	VOR	53	42	11	30	10	19	54	43	24	3
	I WO.	52	40		28	10	18	49	26	24	4
	II WO.	53	25		32	6	9	37	27	24	3
	III WO.	53	24		36	6	4	20	27	36	4
	V WO.	47	25		30	23	4	18	36	33	5
	VII WO.	48	23		32	5	4	18	31	33	6
Zahl der Gelenke mit Ruheschmerzen	VOR	6	38	10	26	11	3	37	31	34	1
	I WO.	7	36		26	12	2	22	19	33	1
	II WO.	6	33		28	4	0	7	19	2	0
	III WO.	5	35		17	3	1	6	20	1	1
	V WO.	3	32		19	15	0	13	22	2	0
	VII WO.	1	23		20	4	0	16	6	19	1
Punktzahl der Gelenkschmerzen	VOR	62	71	14	23	19	2	66	18	41	4
	I WO.	60	41		20	16	1	58	14	37	5
	II WO.	61	25		26	14	1	37	16	48	2
	III WO.	61	25		37	12	0	22	15	35	0
	V WO.	31	6		39	44	0	27	18	16	1
	VII WO.	27	13		30	15	0	26	18	50	2
Punktzahl der Gelenkschwellungen	VOR	42	67	12	19	19	19	50	37	31	13
	I WO.	41	65		24	22	18	45	33	30	14
	II WO.	44	61		21	23	16	33	33	42	8
	III WO.	43	58		20	21	17	32	34	57	11
	V WO.	31	58		17	27	15	19	33	58	11
	VII WO.	25	59		21	13	17	20	34	50	11
Ritchie Index	VOR	27	27	17	20	18	19	30	19	18	6
	I WO.	25	16		19	16	10	26	14	16	7
	II WO.	26	13		25	14	6	22	17	16	3
	III WO.	26	13		25	14	4	15	15	12	4
	V WO.	19	10		26	27	4	17	16	11	5
	VII WO.	19	10		21	10	4	17	12	19	5
Morgensteifigkeit (in Minuten)	VOR	30	30	30	180	60	30	60	15	0	15
	I WO.	30	25		180	15	30	60	15	0	15
	II WO.	30	20		180	0	25	60	30	0	10
	III WO.	30	15		180	0	25	60	20	0	10
	V WO.	20	10		240	180	20	60	30	0	10
	VII WO.	20	10		180	15	15	90	20	0	10

TABELLE 6

Ergebnisse

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Greifkraft rechts (mmHg)	VOR	86	156	157	30	72	146	23	93	200	256
	I WO.	87	164		40	103	146	28	98	208	281
	II WO.	98	164		33	117	141	30	85	151	266
	III WO.	85	165		29	85	133	32	100	163	261
	V WO.	101	182		41	43	145	26	88	142	266
	VII WO.	113	176		25	90	136	38	83	113	256
Greifkraft links (mmHg)	VOR	61	133	103	43	92	123	32	80	206	235
	I WO.	59	140		60	120	115	30	96	220	255
	II WO.	65	146		51	113	125	31	91	165	258
	III WO.	54	143		39	128	125	35	87	185	236
	V WO.	80	140		60	70	117	29	93	182	255
	VII WO.	80	48		39	132	120	40	85	190	240
Einschätzung der Krankheits- aktivität durch den Patienten	VOR	3	3	3	3	3	5	3	4	3	4
	I WO.	3	4		3	4	5	3	4	4	4
	II WO.	3	4		2	4	5	3	4	3	4
	III WO.	3	4		2	4	5	3	4	4	4
	V WO.	4	5		2	1	5	4	3	4	3
	VII WO.	4	5		3	4	4	2	3	4	4
Einschätzung der Krankheits- aktivität durch den Arzt	VOR	3	3	3	3	3	5	3	4	3	4
	I WO.	3	4		3	4	5	3	4	4	4
	II WO.	3	4		2	4	5	3	4	3	4
	III WO.	3	4		2	4	5	3	4	4	4
	V WO.	4	5		2	1	5	4	3	4	3
	VII WO.	4	5		3	4	4	2	3	4	4
Globaler Schmerz	VOR	5	5	5	5	5	5	7	5	5	3
	I WO.	5	4		5	4	4	7	4	4	3
	II WO.	5	3		5	3	3	6	4	4	3
	III WO.	5	3		5	2,5	3	7	5	4	2,5
	V WO.	4	2,5		7	6	2,5	5	6	4	2,5
	VII WO.	4	2,5		5	2,5	2,5	6	5	4	2,5
Schmerz beim Aufwachen	VOR	8	5	8	7	5	5	8	7	5	3
	I WO.	8	4		7	5	4	8	6	4	3
	II WO.	8	3		7	3	3	7	7	4	3
	III WO.	6	3		7	3	3	8	7	4	2,5
	V WO.	5	2,5		9	7	7	6	7	4	3
	VII WO.	5	2,5		9	3	2,5	6	6	4	3

Tabelle 7

Beurteilung der Therapie durch den Patienten (nach sieben Wochen)

Pat. Nr.	Pat. Name	Therapie	Patientenaussage
1)	E.S.	TP5	Insgesamt fühle ich mich besser. Die Morgensteifigkeit hat abgenommen. Ich bin gelenkiger.
2)	J.P.	P	Seitdem ich rheumakrank bin, habe ich mich nie so wohl gefühlt. Ich bin sehr zufrieden mit der Therapie.
4)	E.U.	TP5	Ich glaube nicht, daß die Therapie mir geholfen hat.
5)	S.M.	P	Ich glaube, daß die Therapie mir geholfen hat, den Rheumaschub besser zu überstehen.
6)	Ö.L.	TP5	Ich fühle mich wesentlich besser. Die Schmerzen beim Aufwachen sind fast verschwunden. Ich bin sehr zufrieden mit der Therapie.
7)	T.E.	P	Ich fühle mich jetzt schlechter.
8)	P.H.	TP5	Ich habe nur in der ersten Woche eine leichte Besserung gespürt, die aber nicht nachgehalten hat.
9)	M.S.	P	Ich fühle mich genau so wie vor der Therapie.
10)	E.W.	TP5	Der gesundheitliche Zustand hat sich nicht verändert, aber ich habe einen neuen Knoten (Rheumaknoten) bekommen.

Laborwerte

Pat. Nr.	The- rapie	BKS (mm 1. St.)			Leukozyten ($10^2/\text{mm}^3$)			Lymphozyten (%)			Rheumafak- toren		
		I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
1	TP5	28	5	20	55	60	56	17	11	26	+	+	+
2	P	5	30	6	64	59	68	10	17	14	-	-	-
4	TP5	12	15	10	59	68	82	22	37	11	+++	++	+
5	P	20	12	22	77	82	105	18	25	26	+	++	+
6	TP5	30	26	43	129	135	124	27	22	19	-	-	-
7	P	10	13	12	70	95	118	17	16	11	-	+	-
8	TP5	34	20	45	109	88	107	17	39	27	+	+	+
9	P	7	9	10	80	96	103	29	23	20	-	-	-
10	TP5	18	10	28	83	87	121	12	13	12	-	-	-

I = Erste Laboruntersuchung, vor dem Therapieanfang

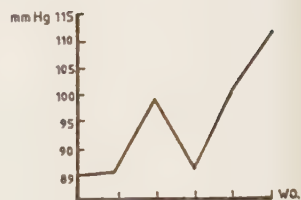
II = Zweite Laboruntersuchung, nach drei Wochen Therapie

III = Dritte Laboruntersuchung, sieben Wochen nach dem Therapieanfang

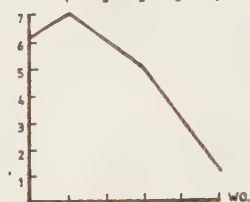
Zahl der Gelenke
mit Schmerzen
bei der Bewegung



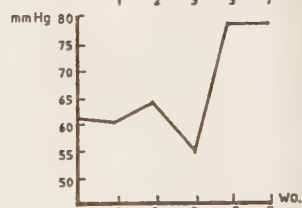
Greifkraft
rechts



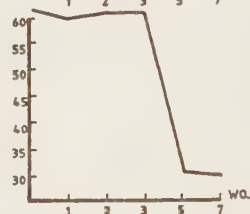
Zahl der Gelenke
mit Ruheschmer-
zen



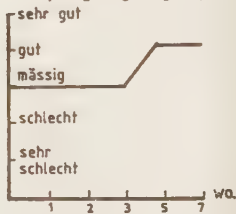
Greifkraft
links



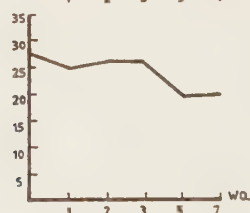
Punktzahl der
Gelenkschmer-
zen



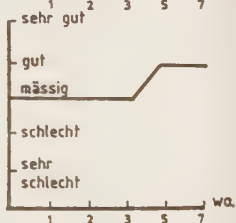
Einschätzung
der Krankheits-
aktivität durch
den Patienten



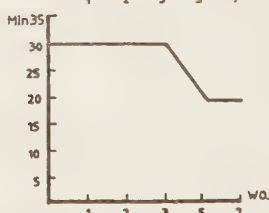
Ritchie
Index



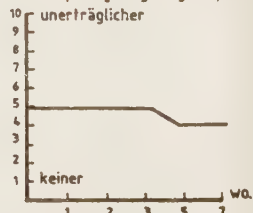
Einschätzung
der Krankheits-
aktivität durch
den Arzt



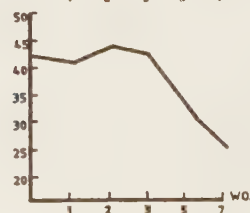
Morgenstei-
figkeit



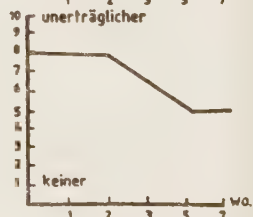
Globaler
Schmerz



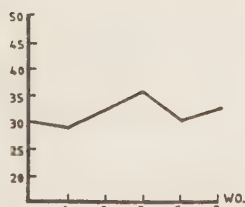
Punktzahl der
Gelenkschwel-
lung



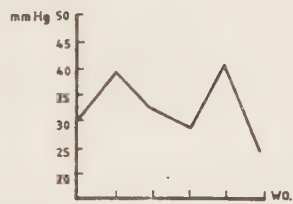
Schmerz beim
Aufwachen



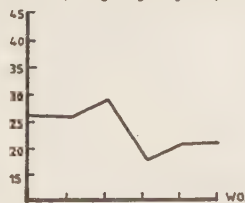
Zahl der Gelenke
mit Schmerzen
bei der Bewegung



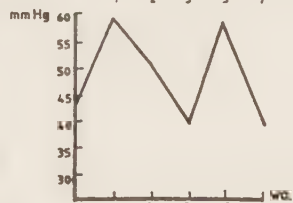
Greifkraft
rechts



Zahl der Gelenke
mit Ruheschmer-
zen



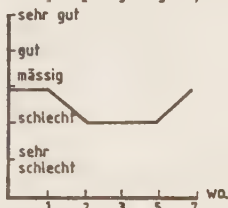
Greifkraft
links



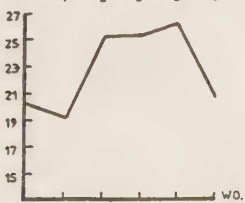
Punktzahl der
Gelenkschmer-
zen



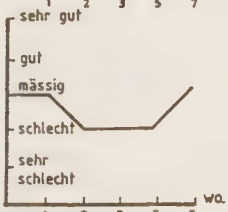
Einschätzung
der Krankheits-
aktivität durch
den Patienten



Ritchie
Index



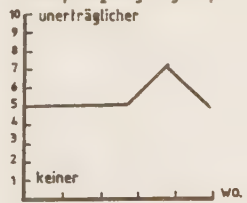
Einschätzung
der Krankheits-
aktivität durch
den Arzt



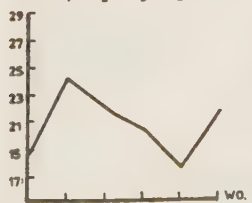
Morgenstei-
figkeit



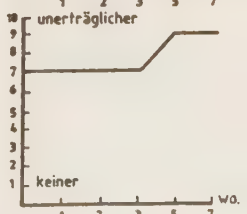
Globaler
Schmerz



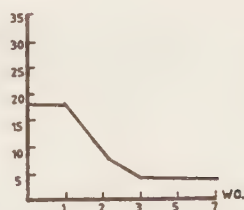
Punktzahl der
Gelenkschwel-
lung



Schmerz beim
Aufwachen



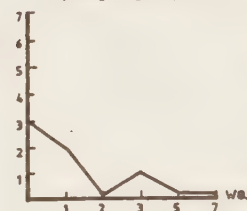
Zahl der Gelenke
mit Schmerzen
bei der Bewegung



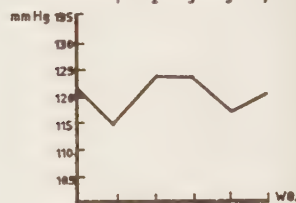
Greifkraft
rechts



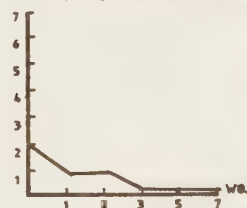
Zahl der Gelenke
mit Ruheschmer-
zen



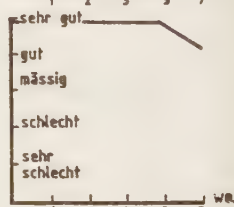
Greifkraft
links



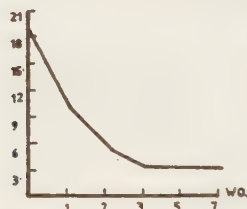
Punktzahl der
Gelenkschmer-
zen



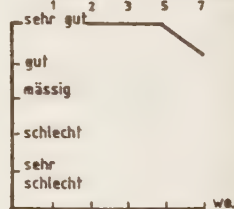
Einschätzung
der Krankheits-
aktivität durch
den Patienten



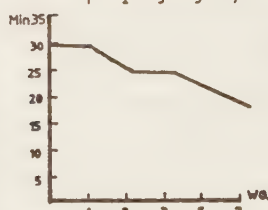
Ritchie
Index



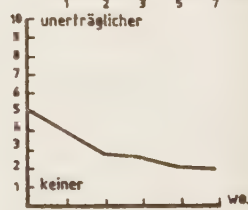
Einschätzung
der Krankheits-
aktivität durch
den Arzt



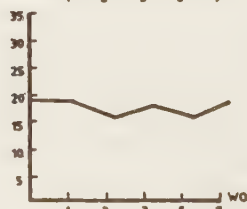
Morgenstei-
figkeit



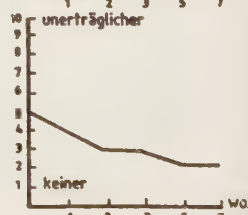
Globaler
Schmerz



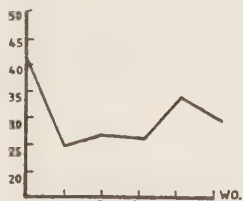
Punktzahl der
Gelenkschwel-
lung



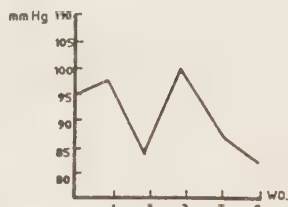
Schmerz beim
Aufwachen



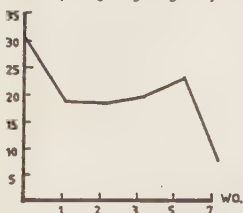
Zahl der Gelenke
mit Schmerzen
bei der Bewegung



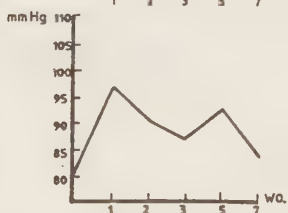
Greifkraft
rechts



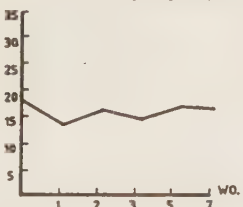
Zahl der Gelenke
mit Ruheschmer-
zen



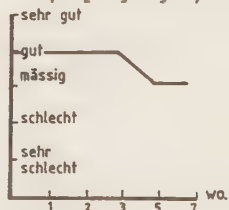
Greifkraft
links



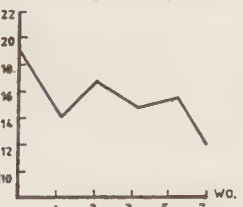
Punktzahl der
Gelenkschmer-
zen



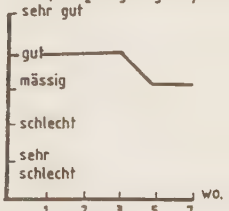
Einschätzung
der Krankheits-
aktivität durch
den Patienten



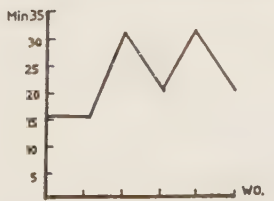
Ritchie
Index



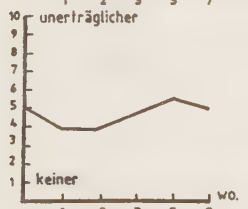
Einschätzung
der Krankheits-
aktivität durch
den Arzt



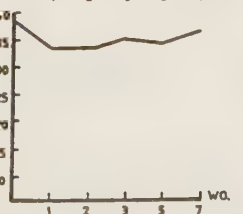
Morgenstei-
figkeit



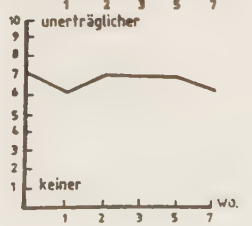
Globaler
Schmerz



Punktzahl der
Gelenkschwel-
lung



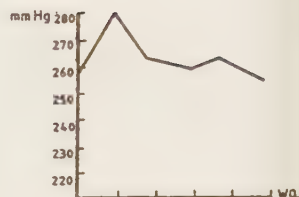
Schmerz beim
Aufwachen



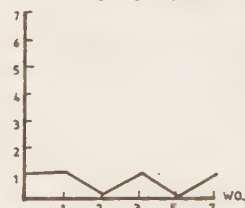
Zahl der Gelenke
mit Schmerzen
bei der Bewegung



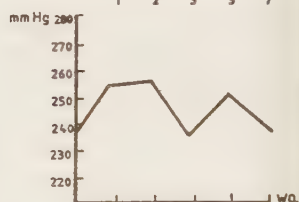
Greifkraft
rechts



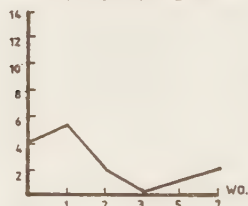
Zahl der Gelenke
mit Ruheschmer-
zen



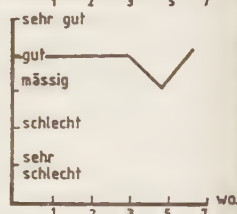
Greifkraft
links



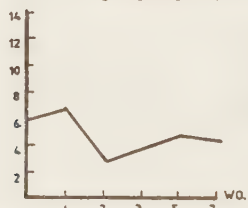
Punktzahl der
Gelenkschmer-
zen



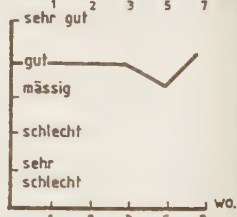
Einschätzung
der Krankheits-
aktivität durch
den Patienten



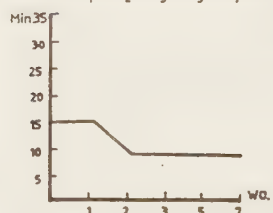
Ritchie
Index



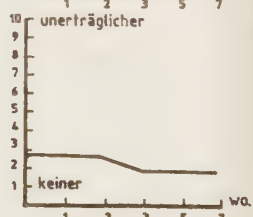
Einschätzung
der Krankheits-
aktivität durch
den Arzt



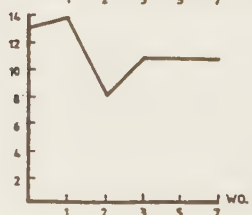
Morgenstei-
figkeit



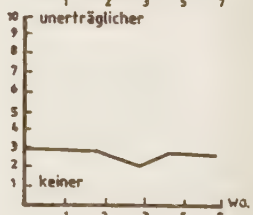
Globaler
Schmerz



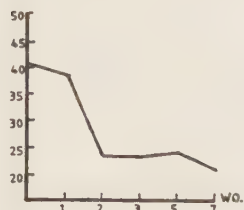
Punktzahl der
Gelenkschwe-
lung



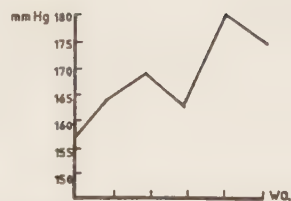
Schmerz beim
Aufwachen



Zahl der Gelenke
mit Schmerzen
bei der Bewegung



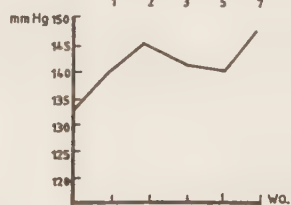
Greifkraft
rechts



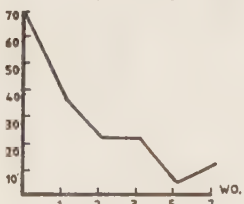
Zahl der Gelenke
mit Ruheschmer-
zen



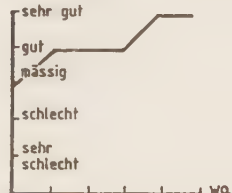
Greifkraft
links



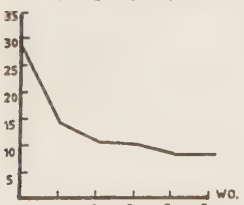
Punktzahl der
Gelenkschmer-
zen



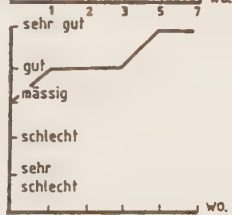
Einschätzung
der Krankheits-
aktivität durch
den Patienten



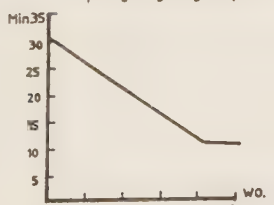
Ritchie
Index



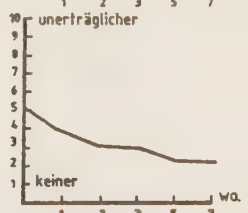
Einschätzung
der Krankheits-
aktivität durch
den Arzt



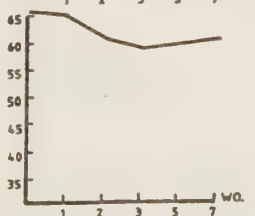
Morgenstei-
figkeit



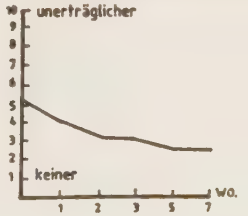
Globaler
Schmerz



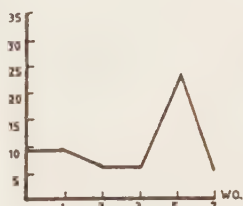
Punktzahl der
Gelenkschwel-
lung



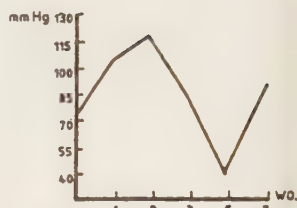
Schmerz beim
Aufwachen



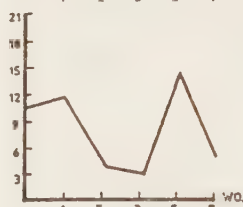
Zahl der Gelenke
mit Schmerzen
bei der Bewegung



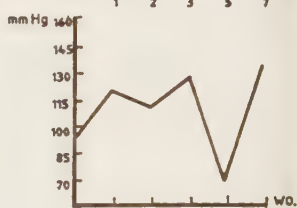
Greifkraft
rechts



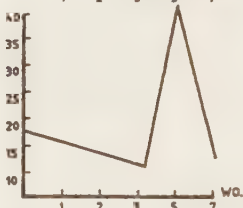
Zahl der Gelenke
mit Ruheschmer-
zen



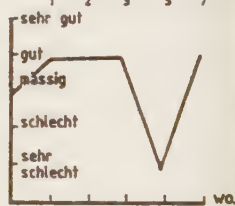
Greifkraft
links



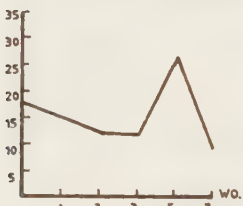
Punktzahl der
Gelenkschmer-
zen



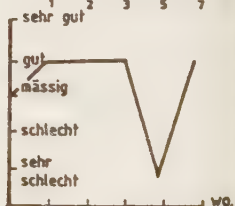
Einschätzung
der Krankheits-
aktivität durch
den Patienten



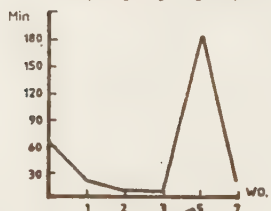
Ritchie
Index



Einschätzung
der Krankheits-
aktivität durch
den Arzt



Morgenstei-
figkeit



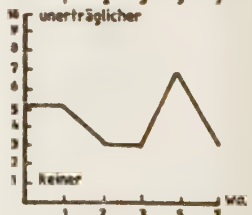
Globaler
Schmerz



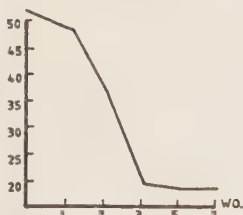
Punktzahl der
Gelenkschwel-
lung



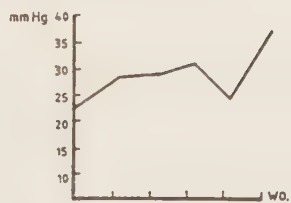
Schmerz beim
Aufwachen



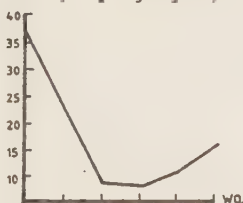
Zahl der Gelenke
mit Schmerzen
bei der Bewegung



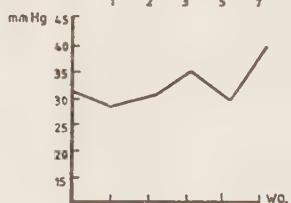
Greifkraft
rechts



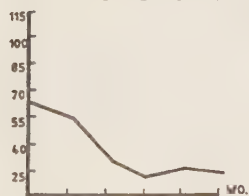
Zahl der Gelenke
mit Ruheschmer-
zen



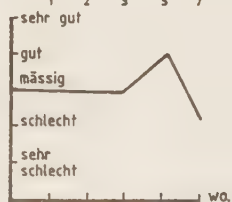
Greifkraft
links



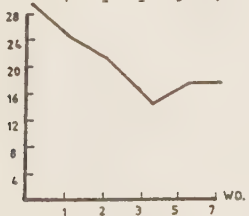
Punktzahl der
Gelenkschmer-
zen



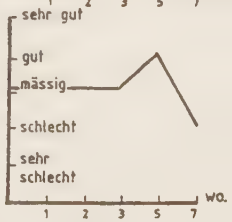
Einschätzung
der Krankheits-
aktivität durch
den Patienten



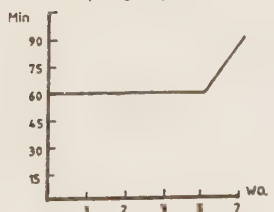
Ritchie
Index



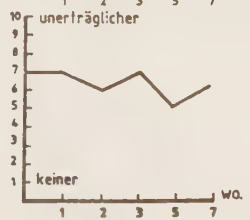
Einschätzung
der Krankheits-
aktivität durch
den Arzt



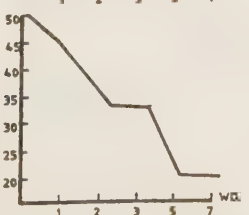
Morgenstei-
figkeit



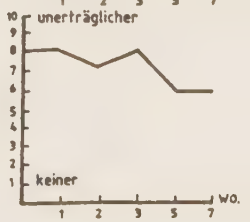
Globaler
Schmerz



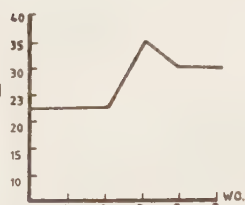
Punktzahl der
Gelenkschwel-
lung



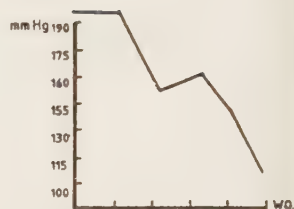
Schmerz beim
Aufwachen



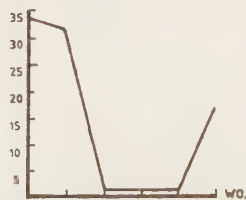
Zahl der Gelenke
mit Schmerzen
bei der Bewegung



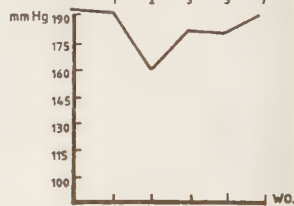
Greifkraft
rechts



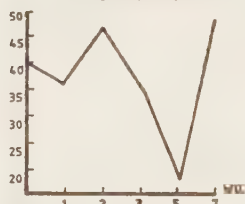
Zahl der Gelenke
mit Ruheschmer-
zen



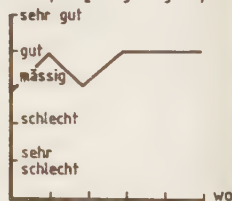
Greifkraft
links



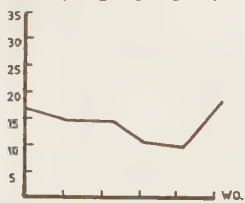
Punktzahl der
Gelenkschmer-
zen



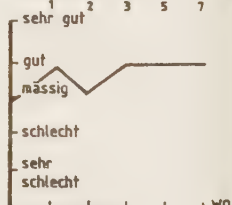
Einschätzung
der Krankheits-
aktivität durch
den Patienten



Ritchie
Index



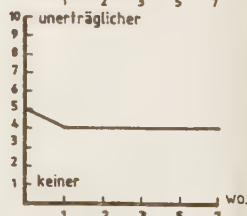
Einschätzung
der Krankheits-
aktivität durch
den Arzt



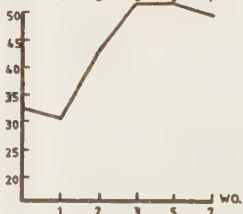
Morgenstei-
figkeit



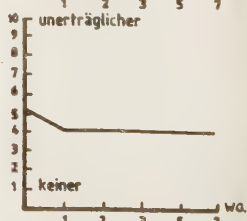
Globaler
Schmerz



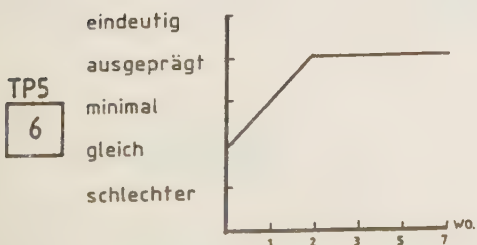
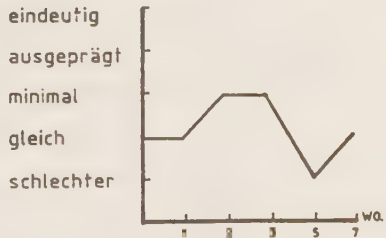
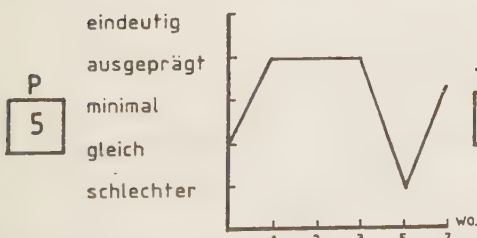
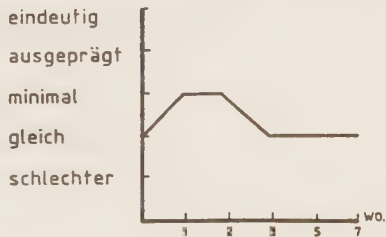
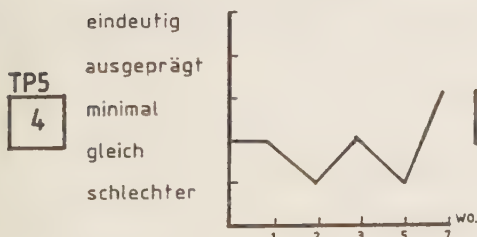
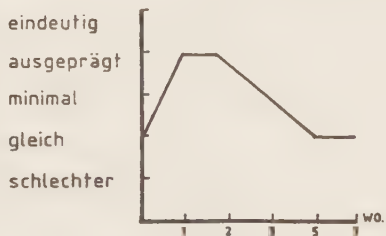
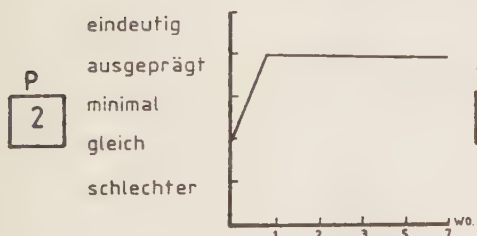
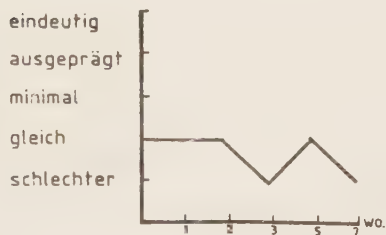
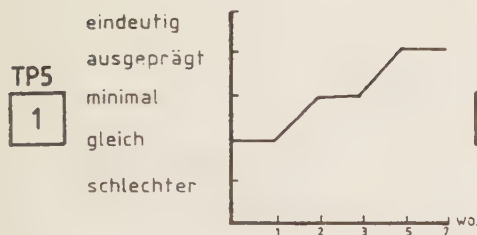
Punktzahl der
Gelenkschwel-
lung

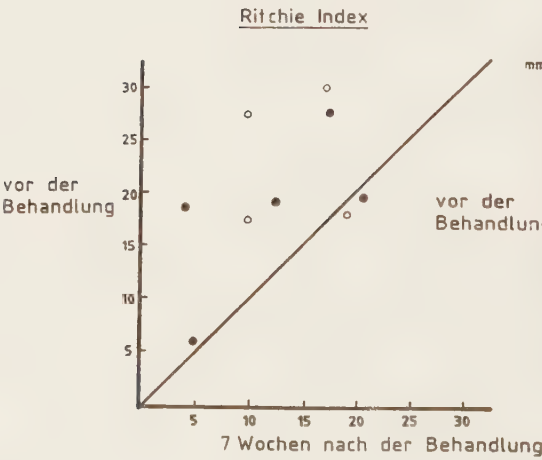
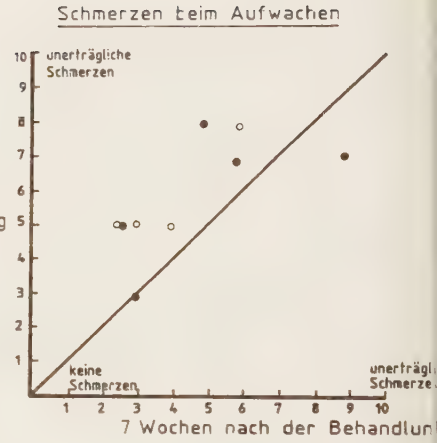
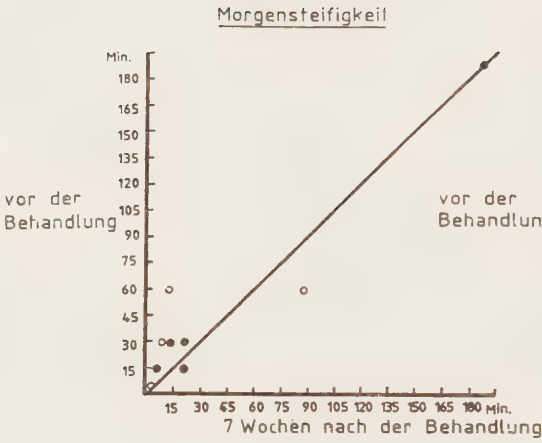


Schmerz beim
Aufwachen



Therapeutische Wirkung (globale Beurteilung durch Patienten und Untersucher)





○ = Placebo Patienten
● = TP-5 Patienten

L E B E N S L A U F

(tabellarisch)

Persönliche Daten:

Geburtsdatum: 23.05.57

Geburtsort: Bukarest/Rumänien

Vater: Remus Nestor, geboren 23.03.23, gestorben 30.11.83
Beruf: Arzt, Prof. Dr. med. für Rheumatologie

Mutter: Georgeta Nestor (geb. Mihaescu), geboren am 13.04.28
Beruf: Ärztin, Privatdozentin Klinikum Fundeni/Bukarest

Geschwister: keine

Ausbildung in Rumänien:

1964: Einschulung in die Grundschule Nr. 10 Bukarest

1972: Umschulung auf das C.A. Rosetti Gymnasium in Bukarest

1976: Abitur

1977: Aufnahmeprüfung und Beginn des Medizinstudiums an der medizinischen Fakultät Bukarest

1980: Sechs Semester abgeschlossen

Aufenthalt in die Bundesrepublik Deutschland:

August 1980: Einreise in die Bundesrepublik Deutschland

Januar 1981: Anerkennung der ärztlichen Vorprüfung

- Oktober 1981: Zulassung an der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians Universität München
- April 1982 : Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- April 1984 : Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- April 1984 : Anerkennung als Asylberechtigter
- Mai 1985 : Ärztliche Prüfung bestanden
- 1984-1986 : Promotion. Thema: Die Behandlung der Polyarthrititis mit Thymopentin (TP-5), einer synthetischen thymopoetinähnlichen Substanz
- Juni 1987 : Antrag auf deutsche Staatsbürgerschaft

Beruflicher Werdegang

Seit Juni 1987 Assistenzarzt in der Praxis des Arztes für Innere Medizin und Nephrologie Dr. Martin Frei in Frankfurt.

